

Totalsynthese von Nannocystin Ax
sowie
Totalsynthese und Strukturrevision von Halioxepin

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

Doktorin der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

genehmigte Dissertation

von

Caroline Poock, M. Sc.

2021

Referent: Prof. Dr. Markus Kalesse
Korreferenten: Prof. Dr. Andreas Kirschning
Prof. Dr. Philipp Heretsch
Tag der Promotion: 21.04.2021

„Doch gibt es irgendwas, das sich vor ihm versteckt

[...]

Hofft auf das Wunder, trotz klarem Verstand

Und vielleicht ist da noch mehr zwischen den Teilchen

Das man nicht erklären kann

Wir alle hoffen, kämpfen, suchen jeden Tag

[...]

Wir halten fest an dem, was man erklären kann

Doch was wir suchen bleibt unsichtbar“

Revolverheld – Unsichtbar, 2018

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Mai 2016 bis November 2020 unter der Leitung von Prof. Dr. Markus Kalesse am Institut für Organische Chemie der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover angefertigt.

Kurzfassung

Caroline Poock

Totalsynthese von Nannocystin Ax sowie Totalsynthese und Strukturrevision von Halioxepin

Schlagworte: Naturstoffsynthese, Nannocystine, Halioxepin, Strukturaufklärung

Im ersten Teil dieser Arbeit wird eine erfolgreiche Totalsynthese von Nannocystin Ax dargestellt. Dieses 21-gliedrige Depsipeptid wurde erstmals 2015 von Hoepfner *et al.* beschrieben. Zeitgleich wurden von Hoepfner, sowie der Forschungsgruppe von Brönstrup, weitere Vertreter der Nannocystine isoliert. Diese Naturstofffamilie erregte schon kurz nach ihrer Isolation, aufgrund der potenten Cytotoxizität, großes Interesse unter synthetischen Chemikern. Bis heute sind insgesamt sieben verschiedene Totalsynthesen zu den Nannocystinen veröffentlicht worden. In dieser Arbeit wird die zweite Totalsynthese von Nannocystin Ax beschrieben. Als Schlüsselschritt für den Ringschluss diente hierbei eine Macrolactamisierung. Für die Synthese des linearen Vorläufers wurde auf die Polyketid-Peptid-Hybridstruktur des Moleküls zurückgegriffen. So wurde der Polyketidteil zunächst mithilfe einer vinylogenen Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung und einer asymmetrischen vinylogenen Mukaiyama-Aldol-Reaktion aufgebaut. In einem ersten Ansatz wurde zunächst der vollständige Peptidteil dargestellt, welcher mit dem Polyketidfragment verknüpft werden sollte. Da dieses jedoch nicht erfolgreich war, wurden die Aminosäurefragmente schließlich schrittweise installiert.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wird die erfolgreiche Totalsynthese von (-)-Halioxepin beschrieben, sowie dessen tatsächliche Struktur aufgeklärt. Das Meroditerpenoid wurde erstmals 2011 von Tanaka *et al.* isoliert und charakterisiert. Dabei war die Stereochemie aufgrund von zwei räumlich distanzierten Stereoclustern jedoch nicht eindeutig bestimmbar, sodass zwei potentielle relative Konfigurationen postuliert wurden. 2018 wurde das Molekül von Rodríguez *et al.* erneut isoliert. Die Gruppe nutzte DFT-Kalkulationen in Kombination mit NMR-Experimenten, um die wahrscheinlichere der beiden zuvor postulierten Konfigurationen zu ermitteln. Durch eine Totalsynthese beider Diastereomere konnte im Rahmen dieser Arbeit jedoch gezeigt werden, dass es sich bei keiner der vorgeschlagenen Strukturen um den Naturstoff handelt. Eine neue Analyse der NMR-Daten sowie ein Vergleich mit literaturbekannten Verbindungen führten zu dem Vorschlag, die relative Konfiguration zwischen zwei Stereozentren zu invertieren. Die Synthese zweier weiterer Diastereomere mit der invertierten Konfiguration eines Stereozentrums führte dann zur Aufklärung der tatsächlichen relativen Konfiguration von Halioxepin. Die Totalsynthesen aller Diastereomere nutzen asymmetrische katalytische 1,4-Additionen, eine stereoselektive Reduktion eines prochiralen Ketons, eine Iod-vermittelte Cycloetherifizierung sowie eine Aldol-ähnliche Addition, welche durch ein α -chirales Zentrum gesteuert wird, als Schlüsselschritte.

Abstract

Caroline Poock

Total Synthesis of Nannocystin Ax and Total Synthesis and Structural Revision of Halioxepine

Keywords: natural product synthesis, nannocystins, halioxepine, structural revision

In the first part of this thesis, the successful total synthesis of nannocystin Ax is presented. This 21-membered depsipeptide was first described in 2015 by Hoepfner *et al.* At the same time, the group of Hoepfner and the group of Brönstrup isolated additional members of the nannocystin family. Shortly after their discovery, the nannocystins attracted great attention within the synthetic community due to their potent cytotoxicity. To date, seven total syntheses regarding the nannocystins have been published. In this work, the second total synthesis of nannocystin Ax is described. A macrolactamization was used as a key step and for the synthesis of the linear precursor the hybrid polyketide-peptide structure of the molecule was utilized. The polyketide part was constructed using a vinylogous Horner-Wadsworth-Emmons olefination and an asymmetric vinylogous Mukaiyama aldol reaction. This fragment was initially planned to be coupled to the intact peptide part of the molecule to achieve a convergent approach to the main structure. As connection of both fragments did not work, a stepwise introduction of the amino acid fragments was performed.

The second part of this thesis deals with the successful total synthesis of (-)-halioxepine and the structural revision of this molecule. The meroditerpenoid was first isolated in 2011 by Tanaka *et al.* The structure determination was difficult for Tanaka due to the existence of two separated stereoclusters, so that two possible relative configurations were proposed. In 2018, the group of Rodríguez also isolated halioxepine and used DFT-calculations in combination with NMR-experiments to determine the most probable configuration. In this work, both proposed diastereomers were synthesized and it was shown that none of them fitted the NMR spectra of the natural product. An examination of NMR-data and comparison with literature data led to the suggestion of inverting one of the stereocenters in the cyclohexene-part. The total synthesis of two further diastereomers with this inverted configuration led to one structure whose data fitted those of the natural product. The actual relative and absolute configuration of halioxepine could be identified by this work. The total syntheses of all diastereomers utilized asymmetric catalytic 1,4-additions, a stereoselective reduction of a prochiral ketone, an iodine-mediated cycloetherification and an α -stereocenter-directed aldol-type addition of a hydroquinone.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Markus Kalesse bedanken. Sie haben mir immer viele Freiheiten bei der Bearbeitung meiner beiden Projekte gegeben, für dieses Vertrauen danke ich Ihnen. Ebenso bedanke ich mich für ihr offenes Ohr und ihre Lösungsvorschläge bei Problemen. Darüber hinaus habe ich mich sehr über die Möglichkeit gefreut, an vielen spannenden Konferenzen teilnehmen zu können.

Bei Prof. Dr. Andreas Kirschning bedanke ich mich für die Übernahme des Korreferats. Bei Prof. Dr. Peter Behrens bedanke ich mich für die Übernahme der Funktion des Drittprüfers.

Alex, Alina, Christoph, Daniel, Dennis, Marius und Yannick, bei euch bedanke ich mich für die Zeit die ihr für das Korrekturlesen dieser Arbeit aufgebracht habt, sowie für gute Anregungen.

Dem gesamten Arbeitskreis Kalesse danke ich für die schöne Zeit die wir miteinander verbracht haben. Neben euren guten fachlichen Ratschlägen werden mir vor allem unsere gemeinsamen Grill- und Spieleabende und gesellige Stärkungspausen in guter Erinnerung bleiben. Besonders bedanken möchte ich mich zum einen bei den beiden ehemaligen AK-Mitgliedern Bettina und Thomas. Thomas, bei Fragen und Problemen konnte ich bereits seit meiner Bachelorarbeit auf deine Hilfe zählen, danke dafür. Bettina, danke für die schöne Zeit, die wir gemeinsam im Labor verbracht haben und für deine Hilfe und Freundschaft über diese Zeit hinaus. Zum anderen möchte ich mich besonders bei meinem Laborpartner Dennis bedanken. Dennis, danke, dass ich immer von deinem breiten Wissen profitieren konnte. Darüber hinaus danke ich dir aber vor allem für viele durch Wiederholungen und Unterbrechungen geprägte Gespräche, Männerratschläge, ein sauberes Labor und motivierende Freitagsmusik, auch wenn wir das mit dem Kegeln nicht hinbekommen haben.

Bei den anderen Gruppen des OCI und es BMWZ möchte ich mich für die kollegiale Zusammenarbeit und das Bereitstellen von Chemikalien für Testzwecke bedanken. Bei meinen Praktikanten und Bacheloranden Franziska, Malte, Berit und Mohamed bedanke ich mich für die Hilfe bei meinen Projekten. Bei Anna bedanke ich mich für lustige Gespräche zwischen der Arbeit.

Bei der NMR-Abteilung mit Dr. Jörg Fohrer, Monika Rettstadt, Dagmar Körtje und Sabine Ohlrogge möchte ich mich ganz herzlich für die schnelle und freundliche Hilfe vor allem bei Sondermessungen und Fragen zu NMR-Spektren bedanken. Anne Schulz, Roswitha Reichel und Dr. Gerald Dräger danke ich für die schnelle Bearbeitung der Massenproben. Mihail Astratov danke ich für das Bestellen und das stetige Bereitstellen der benötigten Chemikalien.

Darüber hinaus möchte ich dem Sekretariat des OCI mit Monika Griese, Ines-Britta Roloff und Christine Bartetzko für die schnelle und freundliche Hilfe in organisatorischen Fragen sowie für nette Gespräche danken.

Bei Dr. P. Krastel (Novartis Institutes for BioMedical) möchte ich mich für die Bereitstellung der NMR-Spektren des isolierten Nannocystins Ax bedanken. Bei Prof. J. Tanaka (University of the Ryukyus) bedanke ich mich für die Bereitstellung der NMR-Spektren des isolierten Halioxepins sowie eine hilfreiche Kommunikation. Bei Prof. J. Rodríguez (Universidade da Coruña) bedanke ich mich ebenfalls für die Bereitstellung von NMR-Spektren.

Abschließend gilt mein größter Dank meiner Familie und Daniel.

Mama und Papa, bei allem was ich machen wollte und was mich bis hier gebracht hat, habt ihr mich jederzeit unterstützt und mich an Tiefpunkten wieder aufgebaut, auch wenn ihr bestimmt nicht immer verstanden habt, was gerade die Probleme sind. Dafür bin ich euch unglaublich dankbar. Charlotte und Clemens, unsere albernen Geschwistermomente haben mir sehr geholfen, frustrierende Ergebnisse kurzzeitig zu vergessen und danach mit neuer Motivation weiter zu arbeiten. Dass ich auch in der aktuellen Situation meine Arbeit fertig schreiben konnte, verdanke ich eurer Unterstützung.

Daniel, mit dir habe ich das große Glück, gleichzeitig fachliche und emotionale Unterstützung in einer Person zu haben. Dass ich mit allen Problemen zu dir kommen konnte, du gemeinsam mit mir nach Lösungen gesucht hast und mich immer motiviert hast, es weiter zu probieren, hat maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen, dafür möchte ich dir von ganzem Herzen danken.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Zitat..... | III |
| Anfertigungszeitraum der Arbeit..... | V |
| Kurzfassung..... | VI |
| Abstract | VII |
| Danksagung | VIII |
| Inhaltsverzeichnis..... | X |
| Abkürzungsverzeichnis | XII |
| Allgemeine Vorbemerkungen | XV |
| 1 Einleitung..... | 1 |
| 1.1 <i>Naturstoffe als Quelle und Leitstruktur für neue Wirkstoffe</i> | 1 |
| 1.2 <i>Die Rolle der Totalsynthese bei der Strukturrevision</i> | 4 |
| 2 Totalsynthese von Nannocystin Ax..... | 8 |
| 2.1 <i>Zielsetzung</i> | 8 |
| 2.2 <i>Familie der Nannocystine</i> | 9 |
| 2.2.1 <i>Isolation und Struktur</i> | 9 |
| 2.2.2 <i>Postulierte Biosynthese</i> | 10 |
| 2.2.3 <i>Biologische Aktivität</i> | 12 |
| 2.3 <i>Bisherige synthetische Arbeiten zu den Nannocystinen</i> | 14 |
| 2.3.1 <i>Eigene Vorarbeiten</i> | 14 |
| 2.3.2 <i>Publizierte Totalsynthesen</i> | 16 |
| 2.4 <i>Retrosynthetische Analyse</i> | 26 |
| 2.5 <i>Synthetische Arbeiten zu Nannocystin Ax</i> | 28 |
| 2.5.1 <i>Erster retrosynthetischer Ansatz (Route I)</i> | 28 |
| 2.5.1.1 <i>Synthese des Nordfragmentes 36</i> | 28 |
| 2.5.1.2 <i>Synthese des Südfragmentes 37</i> | 30 |
| 2.5.1.3 <i>Studien zur Kupplung der Fragmente</i> | 32 |
| 2.5.2 <i>Modifizierter retrosynthetischer Ansatz (Route II)</i> | 34 |
| 2.5.2.1 <i>Synthese der Aminosäurefragmente</i> | 35 |
| 2.5.2.2 <i>Kupplungen der Fragmente</i> | 37 |
| 2.6 <i>Zusammenfassung und Ausblick</i> | 45 |
| 3 Totalsynthese und Strukturrevision von Halioxepin..... | 47 |
| 3.1 <i>Zielsetzung</i> | 47 |
| 3.2 <i>Isolation und Strukturaufklärung</i> | 48 |
| 3.3 <i>Retrosynthetische Analyse</i> | 51 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 3.4 | <i>Studien zur Synthese von Halioxepin</i> | 56 |
| 3.4.1 | Synthetische Studien zu Route I..... | 56 |
| 3.4.2 | Synthetische Studien zu Route II | 59 |
| 3.4.2.1 | Route II a..... | 60 |
| 3.4.2.2 | Route II b..... | 62 |
| 3.4.2.3 | Studien zur geplanten Carboalkoxylierung..... | 69 |
| 3.4.3 | Synthetische Studien zu Route III..... | 79 |
| 3.4.4 | Studien zu den neuen Zielstrukturen 251 und 252 | 88 |
| 3.4.4.1 | Analyse der NMR-Daten und retrosynthetische Änderungen | 88 |
| 3.4.4.2 | Synthese des neuen Cyclohexen-Fragmentes 254 | 90 |
| 3.4.4.3 | Kupplung der Fragmente und Abschluss der Synthesen der Diastereomere 251 und 252 . | 92 |
| 3.5 | <i>Vergleich der NMR-Daten der Halioxepin-Diastereomere 141, 142, 251 und 252</i> | 97 |
| 3.6 | <i>Zusammenfassung und Ausblick</i> | 102 |
| 4 | Experimenteller Teil | 105 |
| 4.1 | <i>Allgemeine Arbeitsmethoden</i> | 105 |
| 4.2 | <i>Synthese von Reagenzien</i> | 108 |
| 4.3 | <i>Totalsynthese von Nannocystion Ax</i> | 114 |
| 4.3.1 | Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 2.5.1..... | 114 |
| 4.3.2 | Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 2.5.2..... | 134 |
| 4.4 | <i>Studien zur Totalsynthese von Halioxepin</i> | 158 |
| 4.4.1 | Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.4.1..... | 158 |
| 4.4.2 | Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.4.2..... | 164 |
| 4.4.2.1 | Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.4.2.1 | 164 |
| 4.4.2.2 | Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.4.2.2 | 184 |
| 4.4.2.3 | Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.4.2.3 | 196 |
| 4.4.3 | Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.4.3..... | 204 |
| 4.4.4 | Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.4.4..... | 240 |
| 4.4.4.1 | Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.4.4.2 | 240 |
| 4.4.4.2 | Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.4.4.3 | 247 |
| 5 | Literaturverzeichnis | 271 |
| 6 | Anhang | 278 |
| 6.1 | <i>NMR-Spektren zu 4.2</i> | 278 |
| 6.2 | <i>NMR-Spektren zu 4.3</i> | 286 |
| 6.3 | <i>NMR-Spektren zu 4.4</i> | 363 |
| | Lebenslauf | 557 |

Abkürzungsverzeichnis

| | | | |
|----------|---|-----------|--|
| ° C | Grad Celsius | dba | Dibenzylidenaceton |
| µL | Mikroliter | DCC | Dicyclohexylcarbodiimid |
| µmol | Mikromol | DDQ | 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon |
| A | Adenylierungs-Domäne | DH | Deyhydratase |
| Ac | Acetyl | DHQD | Dihydroquinidin |
| acac | Acetylacetonat | DiBAL | Diisobutylaluminiumhydrid |
| Alloc | Allyloxycarbonyl | DIP | Diisopinocampheylbor |
| Äq. | Äquivalente | DMAP | 4-(Dimethylamino)-pyridin |
| AT | Acytransferase | DMF | <i>N,N</i> -Dimethylformamid |
| BEP | 2-Brom-1-ethyl-pyridinium-tetrafluoroborat | DMPU | Dimethylpropylenharnstoff |
| Bn | Benzyl | DMSO | Dimethylsulfoxid |
| Boc | <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl | DPEPhos | Bis[(2-diphenylphosphino)phenyl]-ether |
| Bu | Butyl | <i>dr</i> | Diastereomerenverhältnis (<i>diastereomeric ratio</i>) |
| brsm | basierend auf reisoliertem Startmaterial (<i>based on recovered starting material</i>) | E | Epimerase |
| C | Kondensations-Domäne | EDC | 1-Ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimid |
| <i>c</i> | Konzentration | <i>ee</i> | Enantiomerenüberschuss (<i>enantiomeric excess</i>) |
| CDI | Carbonyldiimidazol | <i>er</i> | Enantiomerenverhältnis (<i>enantiomeric ratio</i>) |
| COMU | (1-Cyano-2-ethoxy-2-oxo-ethylidenaminoxy)dimethylaminomorpholinocarbeniumhexafluorophosphat | EI | Elektronenstoßionisation |

Abkürzungsverzeichnis

| | | | |
|------------------|--|------|---|
| ESI | Elektrospray-Ionisation | KS | Ketosynthase |
| Et | Ethyl | L | Liter |
| Fmoc | Fluorenylmethoxycarbonyl | LDA | Lithiumdiisopropylamid |
| g | Gramm | LLS | Längste lineare Sequenz |
| GC | Gaschromatographie | Me | Methyl |
| GI ₅₀ | mittlere Wachstumshemmung | mg | Milligramm |
| h | Stunde(n) | MHz | Megahertz |
| HATU | <i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> tetramethyluronium-hexafluorophosphat | min | Minute(n) |
| HMBC | heteronuclear multiple bond correlation | mL | Milliliter |
| HMDS | Hexamethyldisilazan | mmol | Millimol |
| HMPA | Hexamethylphosphorsäure-triamid | mol% | Molprozent |
| HOBt | 1-Hydroxybenzotriazol | Ms | Mesylat |
| HRMS | hochauflösende Massenspektrometrie (high resolution mass spectrometry) | MS | Massenspektrometrie |
| HWE | Horner-Wadsworth-Emmons Olefinierung | MS | Molsieb |
| Hz | Hertz | MT | Methyltransferase |
| IBX | 2-Iodoxybenzoesäure | MTPA | α -Methoxy- α -trifluormethylphenylacetyl |
| IC ₅₀ | mittlere inhibitorische Konzentration | Naph | Naphthyl- |
| Im | Imidazol | NBS | <i>N</i> -Bromsuccinimid |
| <i>J</i> | Kopplungskonstante | NCS | <i>N</i> -Chlorsuccinimid |
| KR | Ketoreduktase | NIS | <i>N</i> -Iodsuccinimid |
| | | NMM | <i>N</i> -Methylmorpholin |
| | | NMO | <i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid |
| | | NMR | Kernspinresonanz (<i>nuclear magnetic resonance</i>) |
| | | NOE | Kern-Overhauser Effekt (<i>nuclear Overhauser effect</i>) |
| | | NRPS | nichtribosomale Peptid-synthetase |

Abkürzungsverzeichnis

| | | | |
|--------------|--|----------|-----------------------------------|
| PDC | Pyridiniumdichromat | SG | Schutzgruppe |
| Ph | Phenyl | Su | Succinimid |
| PHAL | Phthalazin | T | Thiolierung |
| Piv | Pivaloyl | TBDPS | <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl |
| PKS | Polyketidsynthase | TBS | <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl |
| PMB | <i>para</i> -Methoxybenzyl | TC | Thiophen-2-carboxylat |
| PPTS | Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat | TE | Thioesterase |
| PyBroP | Bromotripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat | TEMPO | 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy |
| PyCloP | Chlorotripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat | TES | Triethylsilyl |
| Pyr | Pyridin | Tf | Triflat |
| R | Rest | TFA | Trifluoressigsäure |
| <i>rac</i> - | racemisch | THF | Tetrahydrofuran |
| RCAM | Ringschlussalkinmetathese | TPAP | Tetrapropylammoniumper-ruthenat |
| RCM | Ringschlussmetathese | t_R | Retentionszeit |
| R_f | Retentionsfaktor | Trp | Tryptophan |
| RT | Raumtemperatur | Ts | Tosyl |
| SAD | Sharpless asymmetrische Dihydroxylierung | ü2S | über zwei Stufen |
| SAE | Sharpless asymmetrische Epoxydierung | VMAR | vinylloge Mukaiyama Aldolreaktion |
| SAR | Struktur-Aktivitäts-Beziehung (<i>structure activity relationship</i>) | α | Drehwert |
| Sdp. | Siedepunkt | δ | chemische Verschiebung |
| | | Δ | unter Rückfluss erwärmen |
| | |))) | Ultraschallbad |

Allgemeine Vorbemerkungen

Die Nummerierung der Atome in den Molekülen orientiert sich an den Nummern der Atome in den entsprechenden Naturstoffen und nicht an der IUPAC-Nomenklatur.

Um Stereoinformationen zu beschreiben werden *R* und *S* als Deskriptoren für die absolute Konfiguration verwendet, *R** und *S** werden als Deskriptoren für relative Konfigurationen verwendet. Zur grafischen Darstellung der absoluten Konfiguration in Abbildungen und Schemata werden Keile verwendet, für die relative Konfiguration Balken. Für die Darstellung von Racematen werden Striche genutzt. Mischungen von Diastereomeren werden durch die Verwendung von Schlangenlinien illustriert.

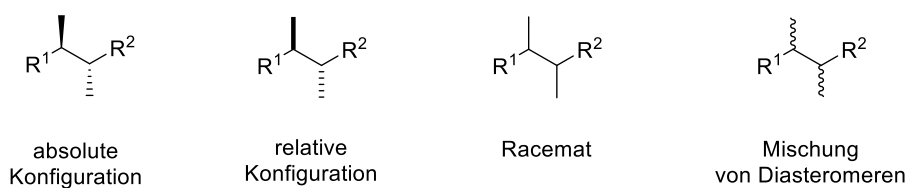


Abbildung 1: Darstellung von absoluten, relativen und unbestimmten Konfigurationen in dieser Arbeit.

1 Einleitung

Die Aufgabe der Naturstoffsynthese, einem Gebiet der organischen Chemie, besteht darin, in der Natur vorkommende komplexe organische Moleküle synthetisch aus möglichst einfachen Ausgangsverbindungen aufzubauen. Dabei ist ein Ziel der Forschung, unbekannte Strukturen aufzuklären oder postulierte Strukturen zu überprüfen. Darüber hinaus kann die Naturstoffsynthese in einigen Fällen dazu dienen, größere Substanzmengen eines bestimmten Naturstoffes für biologische Studien bereitzustellen, sofern durch Fermentation nicht ausreichend Material isoliert werden konnte. Zudem besteht durch die Synthese ebenfalls die Möglichkeit, Zugang zu vom Naturstoff abgeleiteten Derivaten zu erhalten, welche ebenfalls in biologischen Tests auf andere bzw. stärkere biologische Aktivitäten untersucht werden können. Ferner wird durch neue strukturelle Herausforderungen in den Naturstoffen immer wieder ein Anstoß für die Entwicklung neuer Synthesemethoden gegeben.^[1]

1.1 Naturstoffe als Quelle und Leitstruktur für neue Wirkstoffe

Schon ca. 4000 v. Chr. verwenden Menschen Pflanzen oder deren Extrakte zur Behandlung von Krankheiten, ohne dabei jedoch die genauen Wirkstoffe zu kennen. So wurden z.B. Extrakte von Weidenbaumrinden zur Behandlung von Fieber und Schmerzen verwendet. Der Wirkstoff, das Salicin (**1**) wurde erst 1828 isoliert. Dieses wird im Körper zum eigentlichen Wirkstoff, der Salicylsäure (**2**) umgesetzt. 1897 entwickelte Bayer ein besser verträgliches Derivat, die Acetylsalicylsäure (**3**)^[2] (Markenname: Aspirin®), welche bis heute zu den unentbehrlichen Arzneimitteln der WHO zählt.^[3]

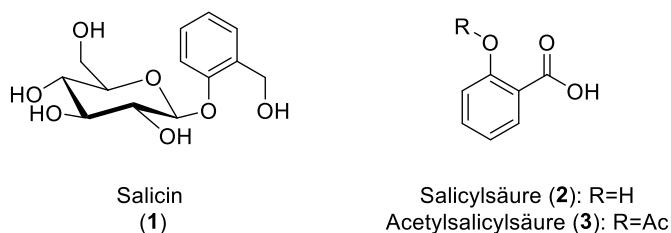


Abbildung 2: Strukturen von Salicin (**1**), Salicylsäure (**2**) und Acetylsalicylsäure (**3**).

Auch heutzutage spielen Naturstoffe als Basis für die Entwicklung neuer Wirkstoffe gegen verschiedene Krankheiten eine große Rolle. Von besonderer Bedeutung sind hierbei die Sekundärmetabolite, welche von Mikroorganismen und Pflanzen gebildet werden, um ihnen Vorteile in der Auseinandersetzung mit der Umwelt zu verschaffen, jedoch nicht für die Aufrechterhaltung ihrer Vitalfunktionen notwendig sind. Dass Naturstoffe als Quelle neuer Medikamente auch heute immer noch eine große Rolle spielen, zeigt sich in den Betrachtungen von Cragg und Newman. In

bisher sechs Reviews beschreiben sie, welche Bedeutung Naturstoffe seit 1981 für die Entwicklung neuer Medikamente hatten.^[4,5] In Abbildung 3a ist zu erkennen, dass es sich bei ca. 33% der zwischen 1981 und September 2019 zugelassenen „small molecule“ Medikamente (Impfstoffe und biologische Makromoleküle ausgenommen) um solche handelt, die Naturstoffe oder deren direkte Derivate sind (N, ND, NB). Werden auch die Wirkstoffe hinzugezählt, welche von Naturstoffen inspiriert sind, indem der Pharmakophor eines Naturstoffes verwendet wird, das Molekül aber totalsynthetisch dargestellt wird (S*, S*/NM), liegt der Anteil der auf Naturstoffen basierenden Wirkstoffe sogar bei ca. 53%. Darüber hinaus zeigen Cragg und Newman, dass der relative Anteil naturstoffbasierter Wirkstoffe über die betrachtete Zeitspanne näherungsweise konstant ist (vgl. Abbildung 3b).^[5]

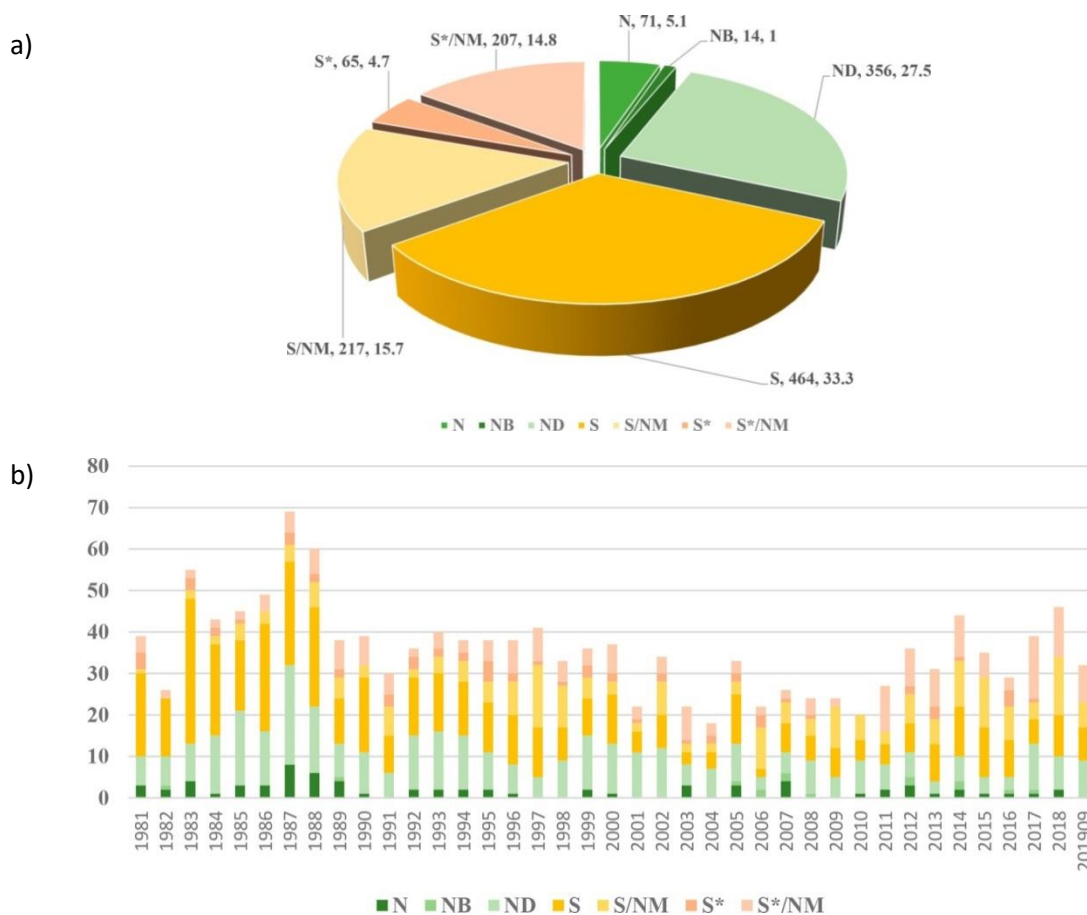


Abbildung 3: Von Januar 1981 bis September 2019 weltweit neu zugelassene small molecules (Gesamtzahl 1394). a) Gesamtzahlen. b) Aufschlüsselungen der einzelnen Jahre.^[5]
 Codes: **N**: unveränderter Naturstoff; **NB**: Pflanzliches Arzneimittel (definierte Mischung); **ND**: Naturstoffderivat; **S**: totalsynthetischer Wirkstoff (häufig durch zufälliges Screening/Modifikationen gefunden); **S***: Durch Totalsynthese dargestellt, mit Pharmakophor eines Naturstoffs; **/NM**: kompetitive Verdrängung eines Naturstoffes.

Über die Breite der Indikationsbereiche variiert die Relevanz naturstoffbasierter Wirkstoffe für die Entwicklung jedoch stark. So sind z.B. unter den Diuretika oder den Antihistaminika keine Medikamente zu finden, deren Wirkstoffe auf Naturstoffen basieren. Demgegenüber sind im Bereich der antibakteriellen (56%) und Antitumor-Wirkstoffe (65%) große Anteile auf Naturstoffe zurückzuführen (vgl. Abbildung 4).^[5]

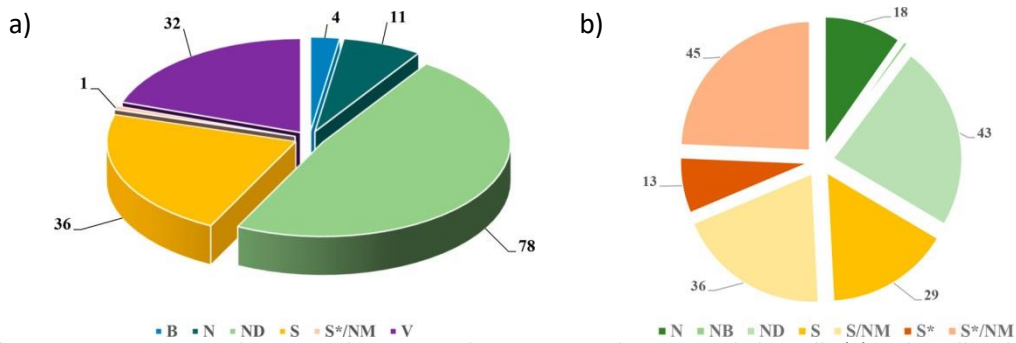


Abbildung 4: Von Januar 1981 bis September 2019 weltweit neu zugelassene antibakterielle (a) und small molecule Antitumor-Wirkstoffe (b) nach Quellen aufgeschlüsselt.^[5]

Codes: **N**: unveränderter Naturstoff; **NB**: Pflanzliches Arzneimittel (definierte Mischung); **ND**: Naturstoffderivat; **S**: totalsynthetischer Wirkstoff (häufig durch zufälliges Screening/Modifikationen gefunden); **S***: Durch Totalsynthese dargestellt, mit Pharmakophor eines Naturstoffs; **/NM**: kompetitive Verdrängung eines Naturstoffs; **V**: Impfstoff; **B**: biologisches Makromolekül.

Zwei Vertreter dieser Gruppen sind die antibakteriellen Arzneistoffe Retapamulin (**4**)^[6] und Lefamulin (**5**)^[7], die direkt von dem Naturstoff Pleuromutilin (**6**) abgeleitet sind (vgl. Abbildung 5). Die Pleuromutiline hemmen die bakterielle Proteinbiosynthese durch Bindung an die Peptidyltransferase, wodurch ein Einsatz auch bei erfolgter Resistenzbildung zu anderen Antibiotika vorstellbar wäre.^[8,5] Ein weiteres Beispiel für ein Derivat eines Naturstoffs als Medikament stellt Midostaurin (**7**) dar, welches gegen akute myeloische Leukämie eingesetzt wird. Es handelt sich hierbei um ein Derivat des Protein-Kinase-Inhibitors Staurosporin (**8**). Die Bindung des Staurosporin(**8**) an Kinasen ist jedoch sehr unspezifisch, was seine Nutzung als Arzneistoff ausschließt.^[9] Das Benzoylderivat Midostaurin (**7**) jedoch zeigt eine erhöhte Selektivität für Tyrosinkinase und ist seit 2017 als Wirkstoff zugelassen.^[10] Darüber hinaus gibt es Naturstoffe, welche direkt als Arzneistoff Anwendung finden. Ein Beispiel hierfür ist Homoharringtonin (**9**), welches 2012 für die Behandlung von chronischer myeloischer Leukämie zugelassen wurde. Isoliert wurde der Naturstoff schon über 40 Jahre zuvor aus den Samen der japanischen Kopfeibe (*Cephalotaxus harringtonia*). Auch in der traditionellen chinesischen Pharmakopöe fanden Extrakte der Samen bereits Anwendung. Homoharringtonin inhibiert die Translation bei der Proteinbiosynthese.^[11]

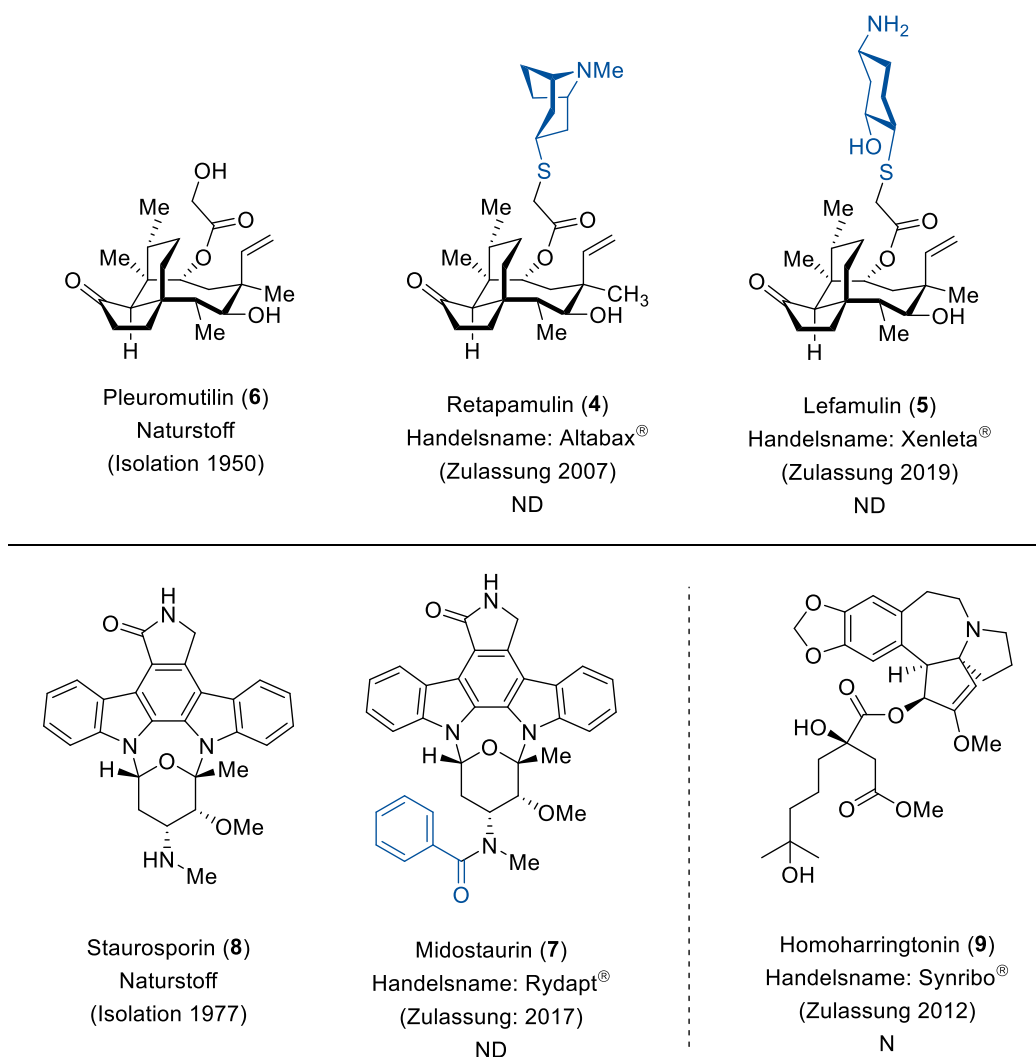


Abbildung 5: Strukturen verschiedener antibakterieller und Antitumor-Wirkstoffe.

1.2 Die Rolle der Totalsynthese bei der Strukturrevision

Wie bereits erwähnt, ist eine Funktion der Naturstoffsynthese unbekannte Konfigurationen aufzuklären oder postulierte Strukturen zu überprüfen. Dieses ist von Interesse, da Naturstoffe und ihre Derivate oft Ausgangspunkte für neue Wirkstoffe darstellen und die biologischen Aktivitäten dieser von der dreidimensionalen Struktur und den Funktionalitäten beeinflusst werden. Somit können Fehler in postulierten Strukturen zu Verzögerungen bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe führen. Diese Fehler bei der Strukturaufklärung stellen keine Seltenheit dar, wie Nicolaou und Snyder bereits 2005 in einem Review^[12] beschreiben. Sie zeigen hierin, dass bei einer Literatursuche zu den Stichworten „structural misassignment“ („strukturelle Fehlzuordnungen“) und „revised structure“ („revidierte Struktur“) allein für den Zeitraum von 1990 bis 2004 über 300 Ergebnisse gefunden werden konnten. Auch in den letzten 15 Jahren lassen sich über 200 Publikationen zu

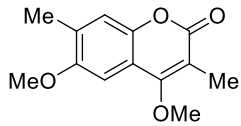
Strukturrevisionen von Naturstoffen finden.¹ Die Bedeutung des Themas wird darüber hinaus durch weitere Reviews zu dem Thema von Maier^[13], Usami^[14], Blinov *et al.*^[15], McPhail *et al.*^[16] und Kubanek *et al.*^[17] unterstützt. Die Schwächen bei der Strukturaufklärung reichten dabei von einzelnen falsch postulierten Stereozentren bis hin zu Fehlern im Bezug auf die Konstitution und erstreckten sich über nahezu alle Naturstoffklassen (für eine kleine Auswahl vgl. Abbildung 6). Eine Erklärung für auftretende Fehler könnte in den für die Strukturaufklärung genutzten Methoden liegen, welche kein direktes Bild des Naturstoffs wiedergeben, sondern immer auch interpretiert werden müssen. Im Bereich der NMR-Spektroskopie können beispielsweise Probleme auftreten, sofern isolierte oder zu weit voneinander entfernte Stereozentren vorliegen, sodass keine eindeutigen Kopplungen beobachtet werden. Zudem besteht auch die Möglichkeit, dass beobachtete Messergebnisse missinterpretiert werden.^[12] Eine Methode, bei welcher nach weit verbreiteter Meinung keine Fehler bei der Strukturaufklärung auftreten können, ist die Röntgenstrukturanalyse. Diese Analysemethode ist jedoch nicht für alle Verbindungen verfügbar, da nicht von jeder Verbindung geeignete Kristalle erhalten werden können. Außerdem sind auch bei der Röntgenstrukturanalyse schon Fehler aufgetreten. Da Wasserstoffatome nicht direkt detektiert werden, kam es zu Verwechslungen von NH-Gruppen und O-Atomen.^[18] Im Folgenden sollen einige Beispiele für Naturstoffe betrachtet werden, bei deren Strukturaufklärung Fehler auftraten, welche durch eine Totalsynthese aufgedeckt wurden (vgl. Abbildung 6). Die Gruppen von Zarga und Rahman isolierten 1990 drei Verbindungen aus der Pflanze *colchicum decaisnei*, von denen einer die Struktur von Cumarin **10** zugeordnet wurde. Grundlage hierfür stellte die Analyse der UV-, IR-, NMR- (¹H, ¹³C, NOE, COSY-45, HMQC) und hochaufgelösten Massenspektren dar.^[19] Durch eine Totalsynthese der Zielstruktur **10** von Snieckhus und Kalinin konnte acht Jahre später jedoch gezeigt werden, dass diese nicht zu den analytischen Daten des Naturstoffs passte. Eine erneute Analyse der initialen ¹H-NMR-Spektren sowie der NOE-Korrelationen führte zu dem Strukturvorschlag für Cumarin **11**, welcher identisch mit dem zu der Zeit bereits bekannten Isoeugenetin-Methylether^[20] war. Eine Totalsynthese von Cumarin **11** mit anschließendem Vergleich der spektroskopischen Daten bestätigte diesen Vorschlag.^[21] Ein weiteres Beispiel für einen falschen Strukturvorschlag stellt Sinharine (**12**) dar. Hofer schlug 1992 eine Zimtsäureamidstruktur **13** vorgeschlagen^[22], welche nach erneuter Analyse der ¹H-chemischen Verschiebungen von Johnson zwei Jahre später revidiert wurde. Es wurde eine Methylthiopropenamid-Struktur (vgl. **12**) vorgeschlagen und durch eine Totalsynthese bestätigt.^[23] Weitere Beispiele für falsch postulierte Konstitutionen stellen Sacacarin (**13**), Aplyroseol-14 (**14**) und Sporal (**15**) dar. Eine Struktur für das Diterpenoid Sacacarin wurde 1997 von Maciel *et al.* postuliert (vgl. Verbindung **16**).^[24] Durch eine Totalsynthese von Rasne und Grossmann 2011 konnte jedoch

¹ Literaturrecherche mithilfe von Scifinder® unter dem Stichwort „structural revision“ (am 20.08.2020). Doppelte Einträge wurden eliminiert. Reviews wurden nicht gezählt.

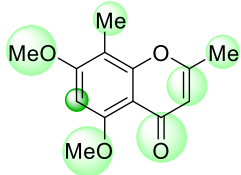
gezeigt werden, dass die Position der Carbonylgruppe des Lactons in Saccharin (**13**) eine andere ist. Dieses wurde von Maciel auch in Erwägung gezogen, aufgrund der Auswertung der NMR-Daten jedoch für unwahrscheinlicher gehalten.^[25] Für Diterpen Aplyroseol-14 wurde zunächst eine γ -Lactonstruktur vorgeschlagen (vgl. Verbindung **17**).^[26] Durch eine Totalsynthese dieser zeigte sich jedoch, dass tatsächlich eine δ -Lactonstruktur (vgl. Verbindung **14**) vorhanden ist.^[27] Auch bei dem von Tempesta und seiner Gruppe isolierten Sporol (**15**)^[28] wurde nach einer Totalsynthese der postulierten Struktur **18** festgestellt, dass die ¹H-NMR-Spektren nicht übereinstimmten, und somit ein Fehler im Strukturvorschlag vorliegen musste. Nach Neuinterpretation der NMR-Spektren wurde von Ziegler *et al.* die Existenz einer Dioxan-Struktur anstelle eines Dioxolans vorgeschlagen und der Strukturvorschlag durch eine Totalsynthese bestätigt.^[29] Neben der Aufklärung von Fehlern im Bezug auf die Konstitution kann die Totalsynthese auch Hinweise auf falsch postulierte Stereoisomere geben, oder sogar dazu beitragen, die Konfiguration von Stereozentren, welche durch Analyse der Messdaten nicht festgelegt werden konnten, zu bestimmen. Beispielhaft seien hier Antillatoxin (**19**), Amphidinolide A (**20**) und Lasonolide A (**21**) genannt. Gerwick *et al.* publizierten 1995 ihre Arbeiten zur Isolation und Strukturaufklärung von Antillatoxin (vgl. Verbindung **22**).^[30] Drei Jahre später wurden zwei Totalsynthesen der postulierten Struktur veröffentlicht, wobei die analytischen Daten jedoch nicht mit denen des Naturstoffes übereinstimmten.^[31] Die Inversion eines Stereozentrums führte schließlich zur tatsächlichen Struktur von Antillatoxin (**19**), welche dem zweitwahrscheinlichsten Vorschlag der Isolatorengruppe entspricht.^[32] Im Fall von Amphidinolide A (**20**) veröffentlichten Kobayashi und Mitarbeiter 1986 ihre ersten Arbeiten zur Strukturaufklärung, wobei jedoch keins der Stereozentren zugeordnet wurde. Dieses wurde fünf Jahre später auf Basis verschiedener NMR-Methoden nachgeholt (vgl. Verbindung **23**).^[33] 2002 erfolgen drei Totalsynthesen der vorgeschlagenen Struktur von Amphidinolide A (**23**), wobei sich jedoch zeigte, dass es sich hierbei nur um ein Diastereomer des Naturstoffes handelte.^[34] Trost und Harrington verglichen 2004 schließlich neun verschiedene Diastereomere, um die tatsächliche Struktur von Amphidinolide A (**20**) aufzuklären.^[35] Für das Macrolid Lasonolide A (**21**) konnte für den Strukturvorschlag der Gruppe von McConnell keine absolute Konfiguration für eine Hydroxygruppe angegeben werden (vgl. Verbindung **24**)^[36], sodass Lee *et al.* zunächst beide Diastereomere synthetisierten, um die Struktur aufzuklären.^[37] Es zeigte sich jedoch, dass keines der beiden Diastereomere übereinstimmte, sondern zusätzlich die Konfiguration von zwei Doppelbindungen geändert werden musste, um zur Struktur von Lasonolide A (**21**) zu gelangen.^[37,38]

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Totalsynthese auch heute noch einen wichtigen Beitrag zur Strukturaufklärung einzelner Naturstoffe beitragen kann, da mithilfe der verfügbaren analytischen Methoden nicht immer ein vollständiges Bild erhalten werden kann.

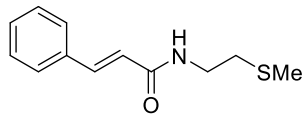
Einleitung



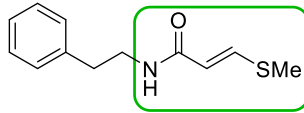
unbenanntes Coumarin (10) v
Atta-Ur-Rahman *et al.* (1991)



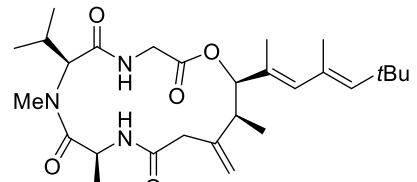
unbenanntes Coumarin (11) r
Kalinin und Snieckus (1998)



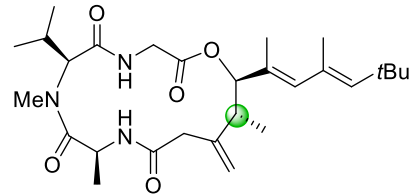
Sinharine (13) v
Hofer *et al.* (1992)



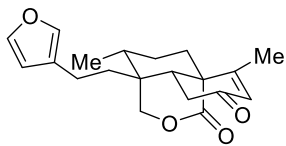
Sinharine (12) r
Johnson *et al.* (1994)



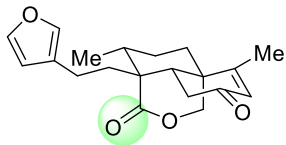
Antillatoxin (22) v
Gerwick *et al.* (1995)



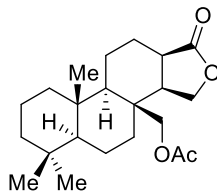
Antillatoxin (19) r
Shioiri *et al.* (1995)



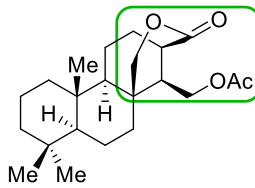
Sacacarin (16) v
Maciel *et al.* (1998)



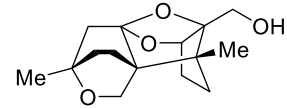
Sacacarin (13) r
Grossmann und Rasne (2001)



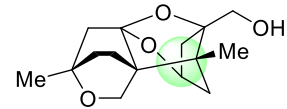
Aplyroseol-14 (17) v
Taylor und Toth (1997)



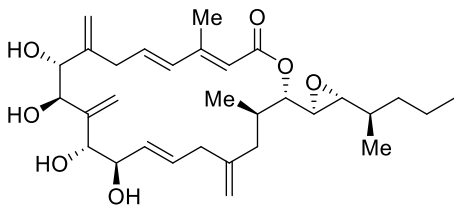
Aplyroseol-14 (14) r
Arno *et al.* (2003)



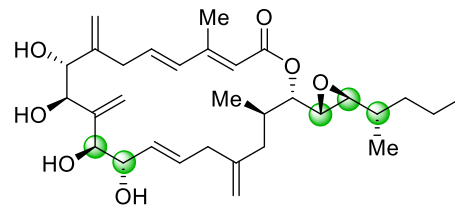
Sporol (18) v
Tempesta *et al.* (1986)



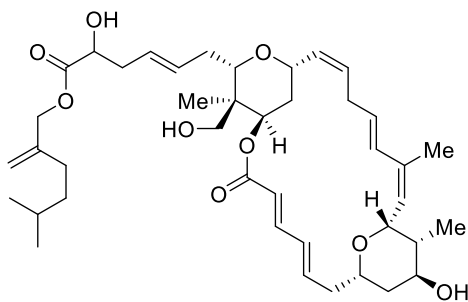
Sporol (15) r
Ziegler *et al.* (1988)



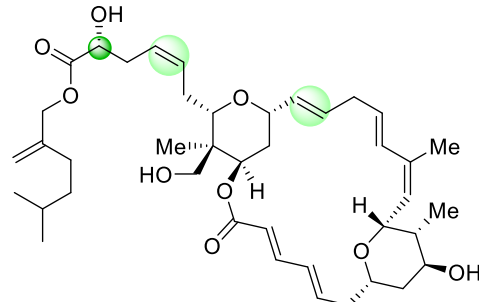
(+)-Amphidinolide A (23) v
Kobayashi *et al.* (1991)



(+)-Amphidinolide A (20) r
Trost and Harrington (1991)



Lasonolide A (24) v
McConell *et al.* (1994)



Lasonolide A (21) r
Lee *et al.* (2002)

Abbildung 6: Ausgewählte Beispiele für Naturstoffe, deren Strukturvorschläge Fehler beinhalteten. Es sind ebenfalls die durch chemische Synthese revidierten Strukturen angegeben (v: vorgeschlagene Struktur; r: revidierte Struktur).

2 Totalsynthese von Nannocystin Ax

2.1 Zielsetzung

Im Rahmen dieser Arbeit sollte ein totalsynthetischer Zugang zu dem 2015 von Hoepfner *et al.*^[39] isolierten Naturstoff Nannocystin Ax (**25**) erarbeitet werden, welcher auf den vorhandenen Ergebnissen der eigenen Masterarbeit^[40] aufbauen sollte. Dabei sollte zum einen ein Macrolactonisierungsansatz untersucht werden, bei welchem das Molekül zunächst in zwei ähnlich große Fragmente, ein ketidisches und ein peptidisches, zerlegt wird. Zum anderen sollte ein linearer Macrolactamisierungsansatz untersucht werden, welcher eine schrittweise Installation der Peptidfragmente an ein Ketidfragment vorsieht. Nach erfolgreicher Synthese von Nannocystin Ax (**25**) wäre zudem die Möglichkeit gegeben, durch selektive Epoxidierung einen direkten Zugang zu Nannocystin A (**26**) zu untersuchen.

Zu Beginn der Arbeiten lagen keine synthetischen Arbeiten anderer Gruppen zu Nannocystin Ax (**25**) oder Nannocystin A (**26**) vor.

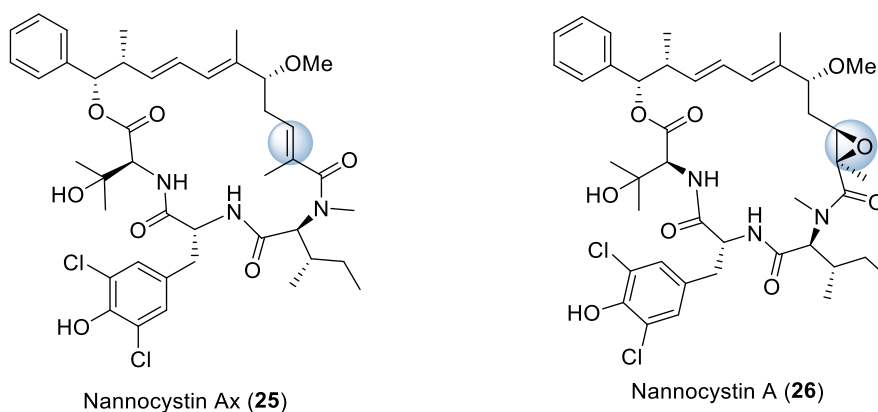


Abbildung 7: Strukturen von Nannocystin Ax (**25**) (Zielstruktur der Arbeit) und Nannocystin A (**26**).

2.2 Familie der Nannocystine

2.2.1 Isolation und Struktur

Die Nannocystine wurden 2015 erstmals von Brönstrup^[41] und seinen Mitarbeitern bei Sanofi beschrieben. Kurz darauf publizierte auch die Gruppe um Hoepfner^[39] bei Novartis die Isolation verschiedener Vertreter der Nannocystine. In beiden Fällen erfolgte die Isolation der neuen Naturstoffe aus dem Myxobakterium *Nannocystis* sp. Der erste beschriebene und von beiden Gruppen untersuchte Vertreter dieser Familie ist Nannocystin A (**26**).

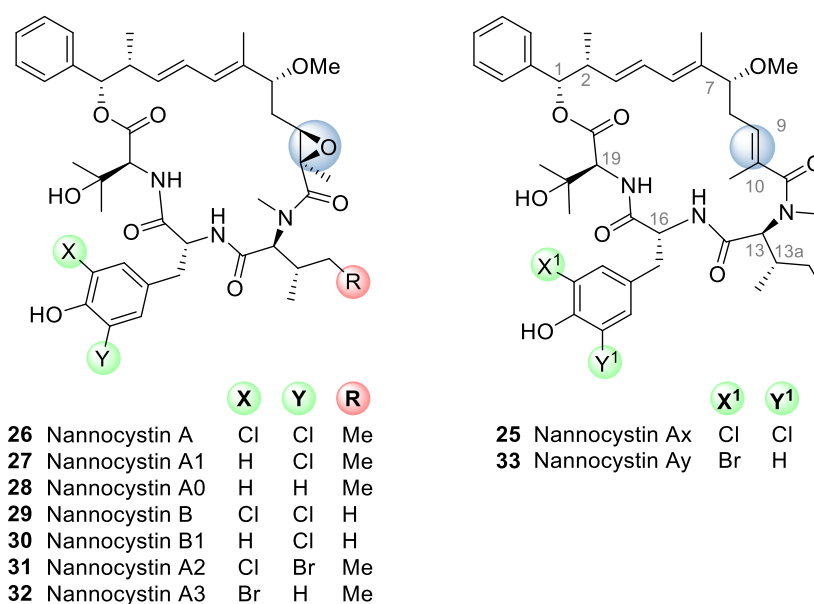


Abbildung 8: Übersicht über die Strukturen der Nannocystine **25-33**.

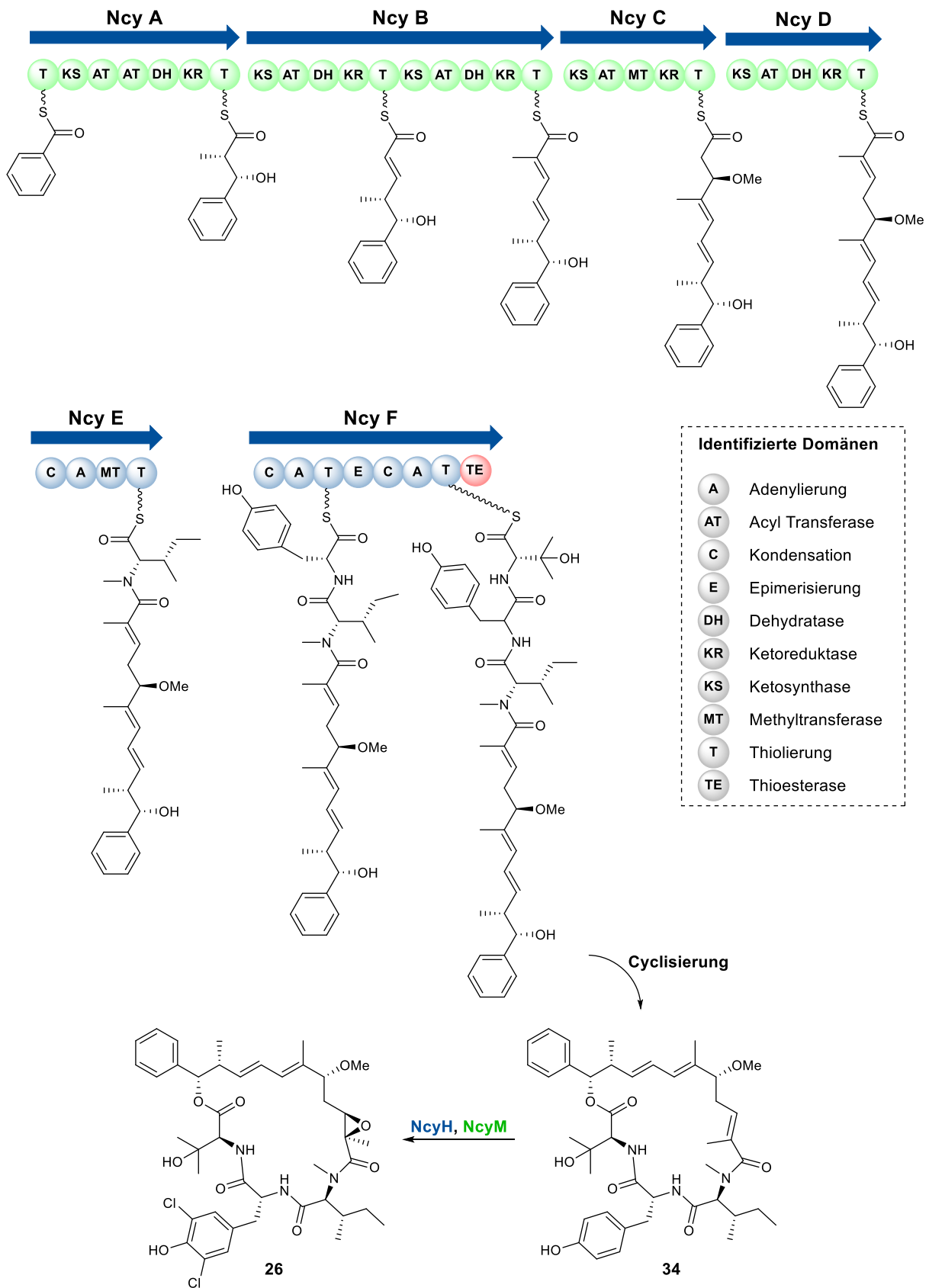
Zur Strukturaufklärung wurden NMR-Spektroskopie, Molekulardynamik-Simulationen, Kristallstrukturanalyse sowie die Marfey-Methode^[42] genutzt. Bei den Nannocystinen handelt es sich um 21-gliedrige Depsipeptide, welche einen polyketidischen Teil und einen tripeptidischen Teil aufweisen. Bei Nannocystin A (**26**), dem Hauptvertreter dieser Familie, besteht letzterer aus 3-Hydroxy-L-Valin, 3,5-Dichloro-D-Tyrosin und *N*-Methyl-L-Isoleucin. Darüber hinaus ist im polyketidischen Abschnitt ein ungewöhnliches α,β -Epoxyamid vorhanden. Nannocystin A (**26**) weist insgesamt neun Stereozentren auf, von denen vier im peptidischen Teil vorliegen. Von beiden Isolationsgruppen zusammen wurden insgesamt acht weitere Derivate von Nannocystin A (**26**) gefunden, welche strukturelle Unterschiede zu diesem aufweisen. Diese sind zum einen in der Substitution des Phenols am Tyrosin zu finden, welches entweder di-, mono- oder nicht chloriert sein kann, sowie bromiert (vgl. **27**, **28**, **31**, **32**). Darüber hinaus wurden Derivate gefunden, bei denen Isoleucin durch Valin ersetzt ist: Nannocystin B (**29**) und B1 (**30**). Zusätzlich dazu wurden auch zwei Derivate isoliert, welche anstelle des Epoxids eine trisubstituierte *E*-Doppelbindung aufweisen: Nannocystin Ax (**25**) und Ay (**33**).

2.2.2 Postulierte Biosynthese

Die Gruppe um Hoepfner führte eine Genomsequenzanalyse durch, um die Biosynthese von Nannocystin A (**26**) aufzuklären. Dabei konnte gezeigt werden, dass ein Hybridcluster aus Polyketidsynthase (PKS) und nicht-ribosomaler Peptid-Synthetase (NRPS) vorliegt.

Die postulierte Biosynthese von Nannocystin A (**26**) (vgl. Schema 1) beginnt mit einer ungewöhnlichen Benzyl-Startereinheit, deren kodierende Gene jedoch nicht auf dem Gencluster lokalisiert sind. Durch PKS (codiert durch NcyA, NcyB, NcyC und NcyD) und NRPS (codiert durch NcyE und NcyF) wird ausgehend von der Benzyl-Startereinheit durch Kettenverlängerung zunächst ein linearer Vorläufer generiert, welcher anschließend cyclisiert wird. Dieser Macrocyclus **34** wird anschließend durch zwei weitere Enzyme zu Nannocystin A (**26**) transformiert. Dabei werden durch eine Cytochrom P450-abhängige Monooxygenase (NcyH) das Epoxid und durch eine Halogenase (NcyM) die beiden Chloratome am Tyrosin eingeführt.^[39]

Totalsynthese von Nannocystin Ax



Schema 1: Von Hoepfner postulierte Darstellung der Domänen des Biosynthese-Clusters vom Stamm *Nannocystis* sp. MB1016 für die Biosynthese von Nannocystin A (**26**).

2.2.3 Biologische Aktivität

Die Isolationsgruppen um Hoepfner^[39] und Brönstrup^[41] führten neben Untersuchungen zur Struktur der Nannocystine auch Untersuchungen zur biologischen Aktivität der verschiedenen Derivate durch. Beide Gruppen konnten zeigen, dass alle Derivate eine hohe Cytotoxizität aufweisen, wenn auch teilweise kleine Unterschiede für die einzelnen Derivate auftreten. Die beobachteten Aktivitäten gegenüber der humanen Darmkrebszelllinie HCT-116 liegen im Bereich von $IC_{50} = 0.3$ bis 7.2 nM (für **25** bis **33**). Aus diesen Daten lässt sich bereits ableiten, dass unterschiedliche Substitutionen am Tyrosin keine deutlichen Auswirkungen auf die biologische Aktivität haben, und dass anstelle von Isoleucin ebenso eine Substitution mit Valin ohne große Auswirkungen auf die Aktivität erfolgen kann. Darüber hinaus führte die Gruppe um Hoepfner Studien zu einem potentiellen Target für Nannocystin A (**26**) durch und fand dabei den eukaryotischen Translations-Elongations Faktor 1 (EF-1 α). Dieses Target wurde ebenso von Gago *et al.* bestätigt, jedoch um eine weitere Domäne erweitert.^[43] Darüber hinaus wird von Hoepfner *et al.* postuliert, dass das Vorhandensein des Epoxids keine entscheidende Rolle für die biologische Aktivität spiele, da ähnliche IC_{50} -Werte für Nannocystin A (**26**) und Nannocystin Ax (**25**) gemessen wurden. Zudem legen die *in silico* Dockingstudien nahe, dass das Epoxid aus der Bindungstasche herausragt.^[39] Die Gruppe um Brönstrup postulierte hingegen zunächst, dass das Epoxid entscheidend für den Erhalt der Aktivität sei. Demgegenüber stehen jedoch auch Studien der Gruppen von Zhang und Chen, welche nach Synthese verschiedener Derivate die Rolle des Epoxides untersuchten. Sie bestätigten hierbei in neuen Dockingstudien die Ergebnisse von Hoepfner, dass das Epoxid aus der Bindungstasche herausragt. Ihre Untersuchungen zeigten ebenso, dass sich die biologische Aktivität gegenüber HCT-116 bei Anwesenheit einer Doppelbindung anstelle eines Epoxides nicht drastisch verschlechterte. Dieses wird jedoch beobachtet, wenn ein Epoxid mit entgegengesetzter Konfiguration eingebaut wird, da dieses vermutlich die Konformation des Macrocyclus verändert. Darüber hinaus wurde herausgefunden, dass das Hydroxyvalin-Fragment für einen Erhalt der Aktivität auch dehydroxyliert sein kann.^[44] Die Gruppen um Zhang und Chen führten zudem Studien dazu durch, welchen Einfluss unterschiedliche Substitutionen am Phenyl-Ring des polyketidischen Teils haben. Kleine bis mittelgroße Substituenten in *meta*- und *para*-Position wurden toleriert, während stärker sterisch gehinderte Substituenten oder eine Benzyl-Gruppe zu einem großen Abfall der biologischen Aktivität führten.^[45] Zudem zeigten die Gruppen um Zhang und Chen, dass wenig Variation an den Positionen C1 und C2 möglich ist.^[46] Fürstner *et al.* untersuchen in Ihrer Synthese zu Nannocystin Ax (**25**), welchen Einfluss eine Veränderung der Substitution an C6 hat. Wird die Methylgruppe gegen ein Fluor-Atom oder ein Proton ausgetauscht, blieb die biologische Aktivität weitgehend vorhanden. Das Vorhandensein einer freien Hydroxyfunktion an C7, anstelle des

Methylethers, führte hingegen zu einem starken Verlust der Aktivität.^[47] Basierend auf den *bis dato* gesammelten Erkenntnissen zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung der Nannocystine stellten Zhang und He das im Gegensatz zu Nannocystin A (**26**) strukturell vereinfachte Analogon **35** dar, welches trotz dessen eine hohe Aktivität gegenüber den getesteten Krebszelllinien aufwies.^[48]

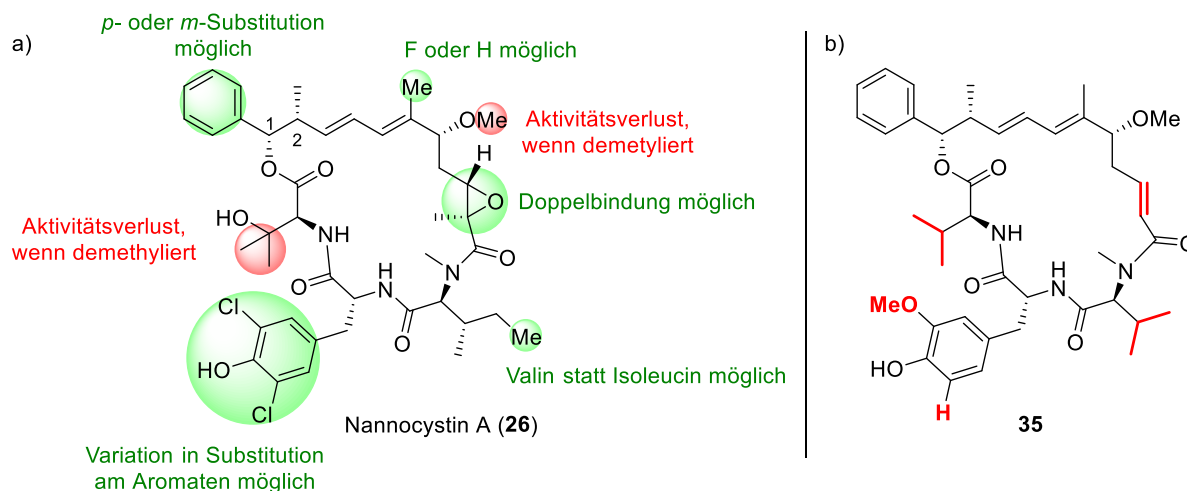


Abbildung 9: a) Übersicht über die bekannten Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der Nannocystine. Die grünen Bereiche können begrenzt geändert werden, die roten dürfen nicht verändert werden, um die Aktivität zu erhalten. b) Von Zhang/He synthetisiertes Nannocystin-Derivat **35**, welches trotz der Vereinfachungen ähnliche biologische Aktivität wie Nannocystin A (**26**) aufweist.

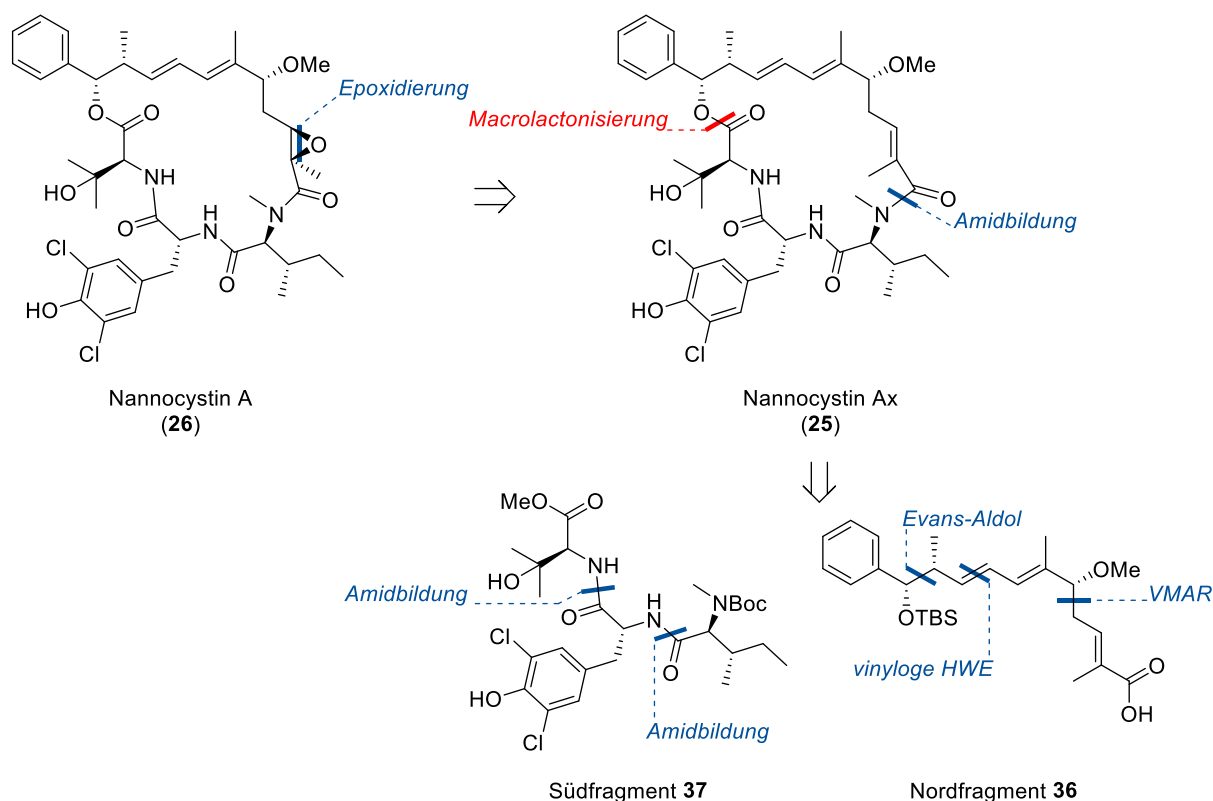
Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Nannocystine potente Aktivitäten gegenüber Krebszelllinien aufweisen und in einem kurzen Zeitraum bereits viele Informationen bezüglich ihrer Struktur-Aktivitäts-Beziehung generiert werden konnten. Dieses macht die Naturstofffamilie zu einem interessanten Ansatzpunkt für potentielle neue Wirkstoffe. Jedoch ist an dieser Stelle ebenfalls zu erwähnen, dass einige Derivate auch inhibitorische Aktivität gegenüber nichtkrebsartigen Zellen zeigten.^[45] Die damit mangelnde Selektivität stellt somit noch eine große Herausforderung für eine Wirkstoffsuche dar.

2.3 Bisherige synthetische Arbeiten zu den Nannocystinen

2.3.1 Eigene Vorarbeiten

Bereits vor Beginn der Promotion wurden im Arbeitskreis Kalesse im Rahmen der Masterarbeit^[40] („Synthetische Studien zu Nannocystin A“) eigene Vorarbeiten zu einem synthetischen Zugang zu Nannocystin A (**26**) geleistet. Da auf diese in der Promotion aufgebaut wurde, sollen die hierfür relevanten Ergebnisse kurz dargestellt werden.

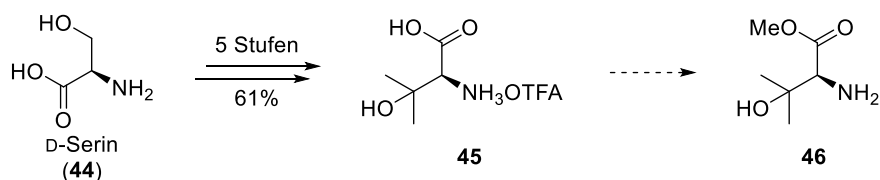
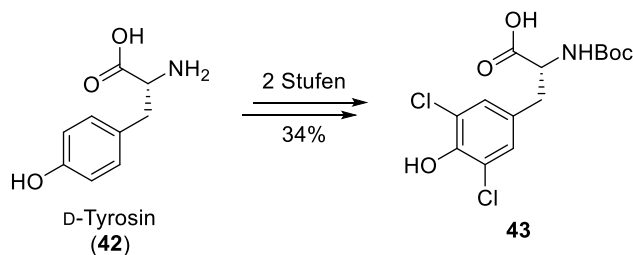
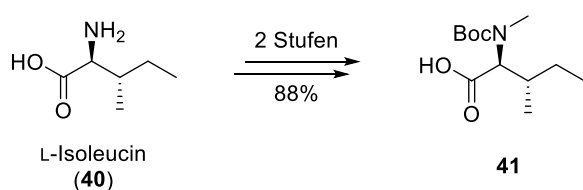
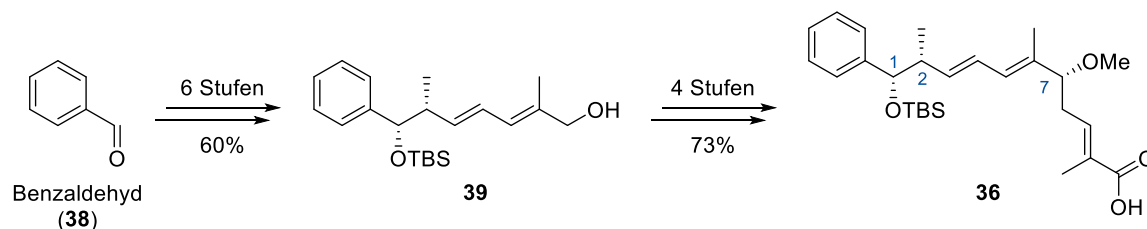
Die retrosynthetische Analyse (vgl. Schema 2) von Nannocystin A (**26**) sah dabei vor, das Epoxid am Ende der Synthese einzuführen, welches der postulierten Biosynthese entspricht. Dieser Ansatz bot darüber hinaus den Vorteil, dass auch Nannocystin Ax (**25**), ein weiterer Naturstoff der Familie, direkt zugänglich wäre. Der Ringschluss sollte über eine Macrolactonisierung erfolgen, nachdem der lineare Vorläufer für diese über eine Amidkupplung von Nord- **36** und Südfragment **37** generiert worden wäre. Schlüsselschritte in der Synthese des Nordfragmentes stellten eine Evans-Aldolreaktion, eine vinyloge Horner-Wadsworth-Emmons Olefinierung (HWE) sowie eine vinyloge Mukaiyama Aldolreaktion (VMAR) dar. Das Südfragment **37** sollte aus den entsprechend modifizierten Aminosäurefragmenten aufgebaut werden.



Schema 2: Retrosynthetische Analyse zu Nannocystin A (**26**) und Ax (**25**) aus der Masterarbeit.

Im Rahmen der Masterarbeit konnte ein synthetischer Zugang zu Nordfragment **36** erzielt werden. Hierbei wurde ausgehend von Benzaldehyd (**38**) über eine 6-stufige Sequenz zunächst Allylalkohol **39**

in sehr guter Ausbeute von 60% dargestellt. Die Stereozentren an C1 und C2 wurden dabei in einer Evans-Aldolreaktion aufgebaut und das Dien-Motiv über eine vinyloge HWE Reaktion eingeführt. In weiteren vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 73% wurde Nordfragment **36** dargestellt, wobei das Stereozentrum an C7 durch eine vinyloge Mukaiyama Aldolreaktion etabliert wurde. Insgesamt wurde über die 10 Stufen eine sehr gute Ausbeute von 44% erzielt (Schema 3).



Schema 3: Zusammenfassung der Synthese von Nordfragment **36** und den synthetischen Arbeiten zu den Peptidfragmenten **41**, **43** und **46**.

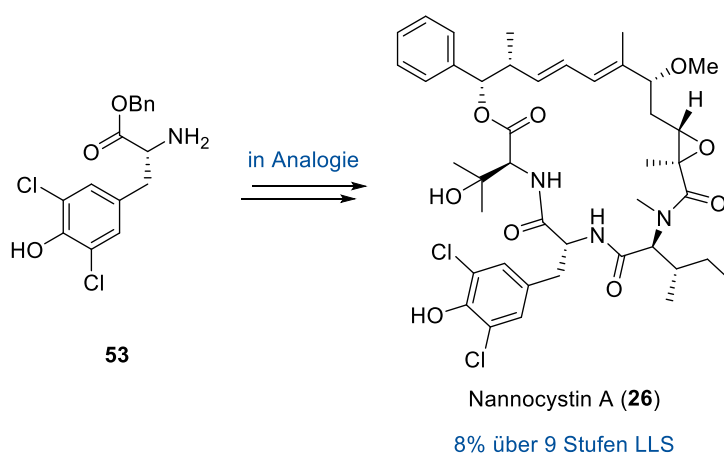
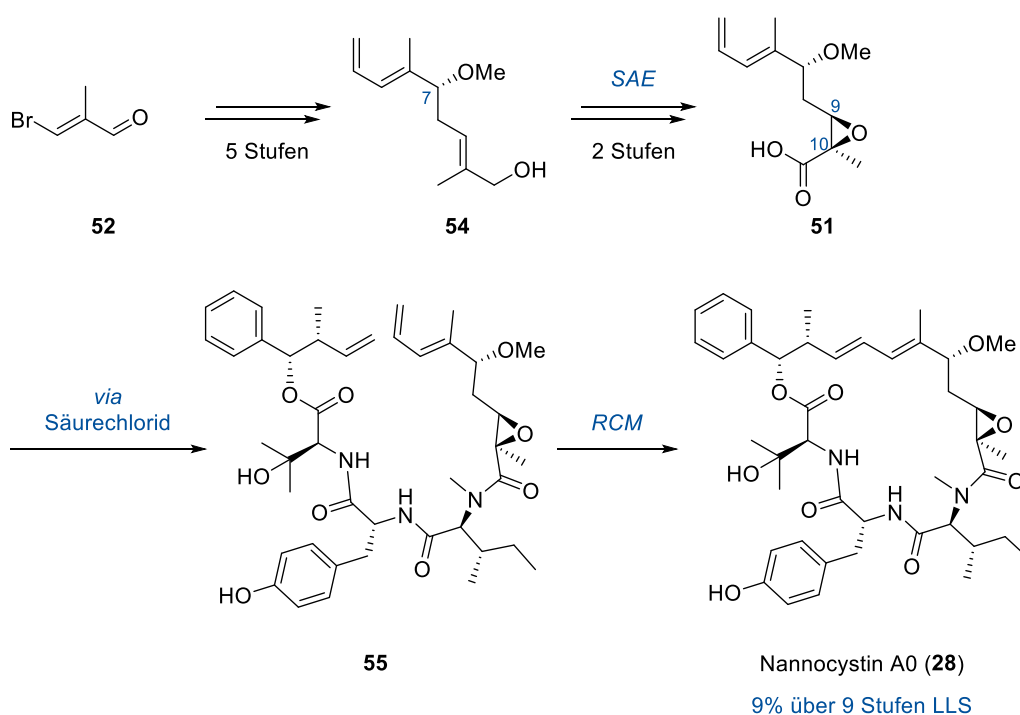
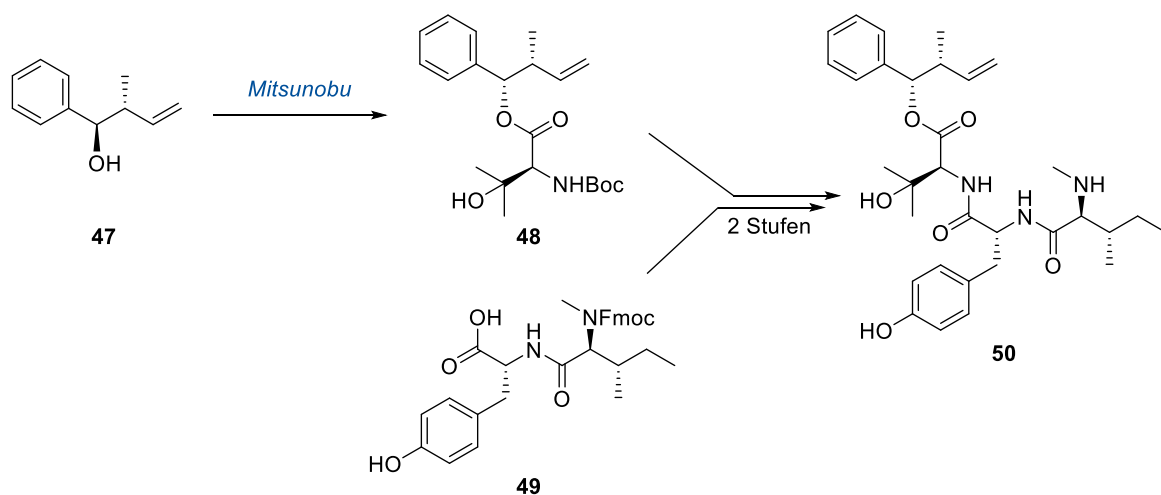
Für die Synthese des Südfragmentes konnten im Rahmen der Masterarbeit bereits das benötigte Isoleucin-Fragment **41** und das benötigte Tyrosin-Fragment **43** jeweils über 2 Stufen ausgehend von den entsprechenden Aminosäuren dargestellt werden. Die Synthese des benötigten Hydroxyvalin-Fragmentes **46** startete ausgehend von kommerziell erwerblichem D-Serin (**44**). Bei diesem wurde die ehemalige Hydroxyfunktion in die neue Carboxyfunktion überführt, sowie der tertiäre Alkohol aus der ehemaligen Carboxyfunktion aufgebaut. Über 5 Stufen konnte hier bereits L-Hydroxyvalin-Salz **45** dargestellt werden, welches jedoch nicht mehr in den benötigten Methylester **46** überführt werden konnte (Schema 3).

2.3.2 Publierte Totalsynthesen

Zu Beginn der Promotion lagen außer den eigenen Ergebnissen aus der Masterarbeit (vgl. Abschnitt 2.3.1) keine Publikationen zu Nannocystin Ax (**25**) oder einem der Familienmitglieder der Nannocystine vor. Im Verlauf der Arbeiten zeigte sich jedoch das hohe Interesse an dieser Naturstoffklasse dadurch, dass innerhalb von 16 Monaten sieben Gruppen^[49–55,47] (inklusive der Kalesse-Gruppe^[56]) Totalsynthesen zu den Nannocystinen publizierten. Aus diesem Grund sollen die Arbeiten der anderen Gruppen im Folgenden zusammengefasst werden. Es soll zudem ein kurzer Vergleich über Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Synthesen folgen.

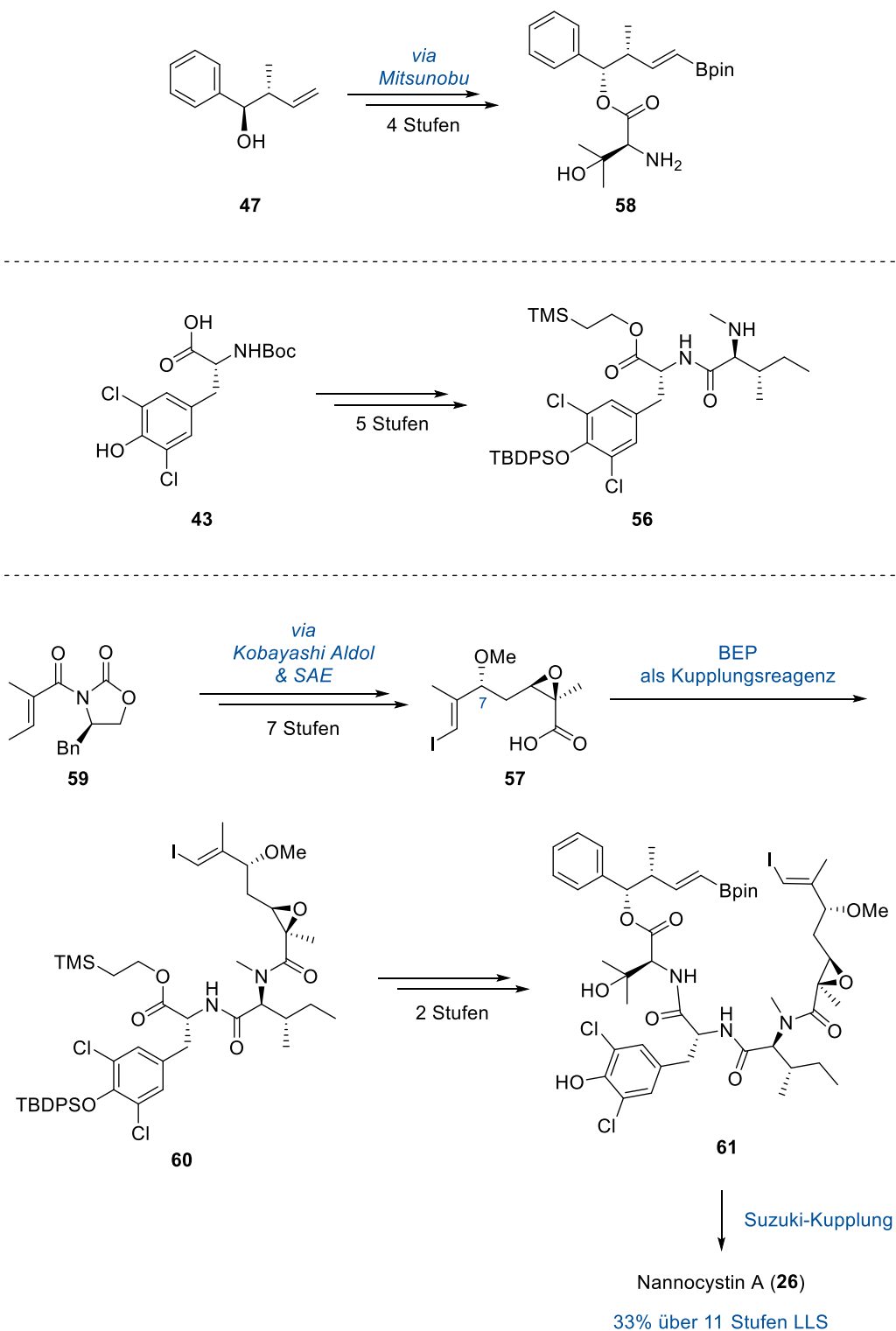
Die ersten synthetischen Arbeiten zu den Nannocystinen wurden im September 2016 von der Wang-Gruppe veröffentlicht^[50] und zusätzlich patentiert (U.S. Patent No. US 2017/0320893 A1, 09. Mai, 2016). Die Gruppe um Wang stellte hierin gleich zwei Vertreter dar: Nannocystin A0 (**28**) und Nannocystin A (**26**) (vgl. Schema 4). Die Synthese startete mit der Mitsunobu-Reaktion von Homoallylalkohol **47**^[57] und *N*-Boc-3-Hydroxy-L-valin^[58], welche Ester **48** lieferte. Dipeptid **49** wurde durch die Kupplung der entsprechenden Aminosäuren erhalten, wobei zunächst ein nicht halogeniertes Tyrosin-Fragment gewählt wurde. Mit **48** und **49** erfolgte über eine weitere Peptidkupplung ein schneller Zugang zu Tripeptid **50**. Das gekürzte Ketidfragmentes **51** wurde über sieben Stufen dargestellt, wobei eine Antilla-Allylierung^[59] zum Aufbau des Stereozentrums an C7 sowie eine asymmetrische Sharpless-Epoxidierung (SAE) zum Aufbau der Stereozentren an C9 und C10 dienten. Die folgende Peptidkupplung von Carbonsäure **51** mit Amin **50** stellte bei den Nannocystinen eine besondere Herausforderung dar, da das sekundäre Amin zwar nukleophiler ist als ein primäres, durch die Methylsubstitution jedoch auch sterisch gehindert ist. Zudem ist auch Carbonsäure **51** in der α -Position stark gehindert. Wang *et al.* lösten diese Herausforderung durch den Einsatz von Ghosez's Reagenz, wodurch die Carbonsäure zunächst in ein Säurechlorid überführt wurde. Die abschließende Macrocyclisierung wurde über eine Ringschlussmethathese (RCM) erreicht und lieferte Nannocystin A0 (**28**) mit einer Gesamtausbeute von 9% über neun Stufen in der längsten linearen Sequenz ausgehend von **52**. Durch den Einsatz des dichlorierten Tyrosin-Fragmentes **53** gelang es Wang ebenfalls einen Zugang zu Nannocystin A (**26**) zu erhalten, welches mit einer Gesamtausbeute von 8% über neun Stufen in der längsten linearen Sequenz ausgehend von **52** erreicht wurde

Totalsynthese von Nannocystin Ax



Schema 4: Übersicht der Totalsynthesen von Nannocystin A0 (28) und A (26) nach Wang *et al.*

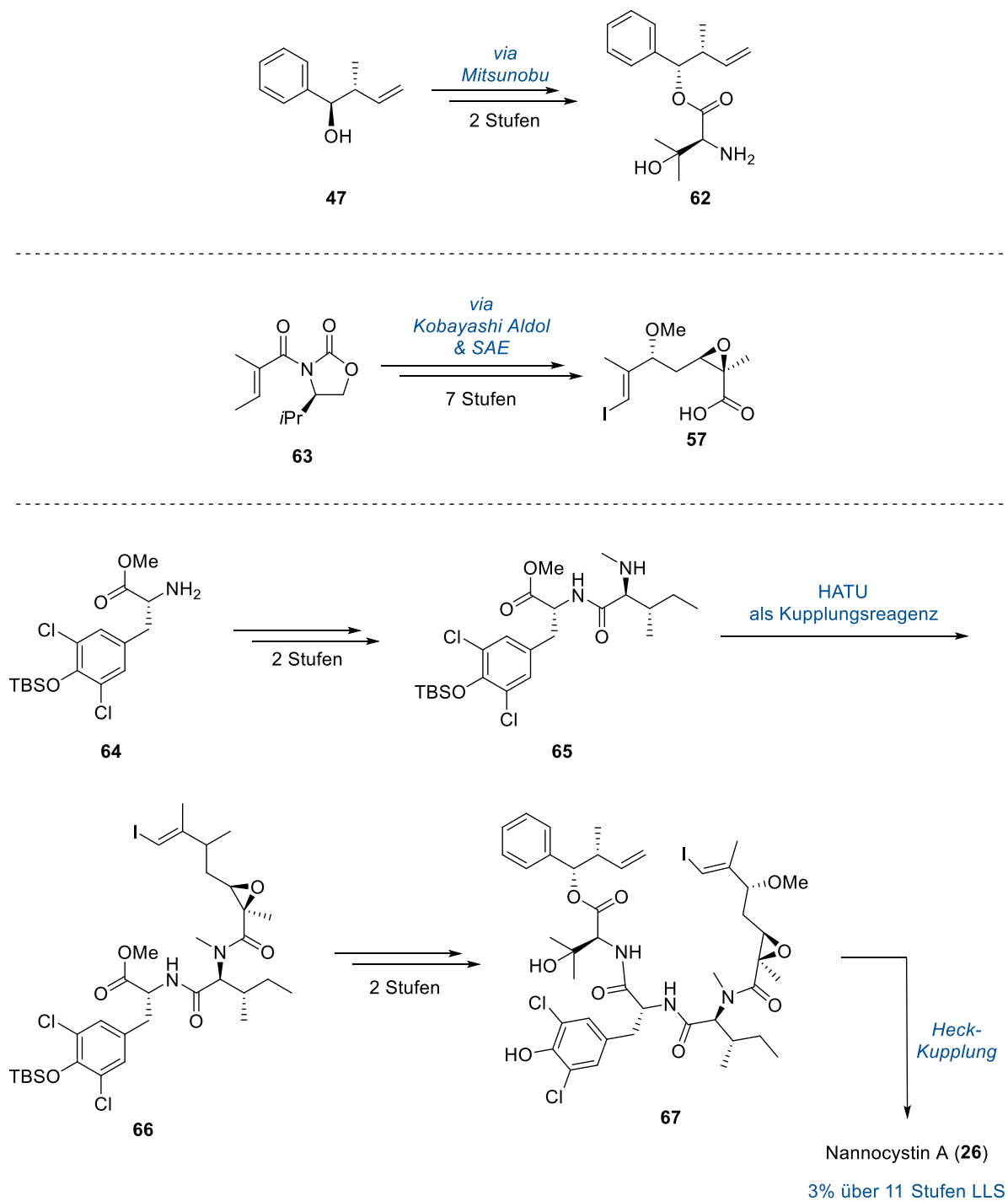
Lediglich zwei Wochen nach Wang *et al.* veröffentlichten auch Xu und Ye^[51] ihre Arbeiten über einen synthetischen Zugang zu Nannocystin A (**26**) (vgl. Schema 5) und ließen ihre Ergebnisse ebenfalls patentieren (CN 106083997, 05. Juli, 2016). In dieser Synthesesequenz sind einige Parallelen zu der von Wang verwendeten Route zu erkennen. So wurde Homoallylalkohol **47** ebenfalls als einer der Startbausteine verwendet, welcher zunächst in das Vinyl-Boronat überführt wurde. Durch eine anschließende Mitsunobu-Reaktion wurde, wie zuvor, das Hydroxyvalin-Fragment eingeführt. Im nächsten Schritt wurde aus einem Tyrosin- und einem Isoleucin-Fragment Dipeptid **56** dargestellt, welches ebenfalls eine Parallele zur Synthese von Wang darstellt. Das C7-Stereozentrum im Carbonsäure-Fragment **57** wurde über eine vinyloge Mukaiyama Aldolreaktion nach dem Kobayashi-Protokoll^[60] aufgebaut. Das Epoxid in diesem Fragment wurde, wie zuvor auch, über eine asymmetrische Sharpless-Epoxidierung^[61] eingeführt. Das tertiäre Amid wurde mit Hilfe von 2-Bromo-1-ethylpyridiniumtetrafluoroborat (BEP) aufgebaut. Durch eine weitere Peptidkupplung wurde der lineare Vorläufer für die ringschließende Suzuki-Kupplung erhalten. Dieses lieferte Nannocystin A (**26**) mit einer sehr guten Gesamtausbeute von 33% über elf Stufen in der längsten linearen Sequenz.



Schema 5: Übersicht der Totalsynthese von Nannocystin A (**26**) nach Xu und Ye.

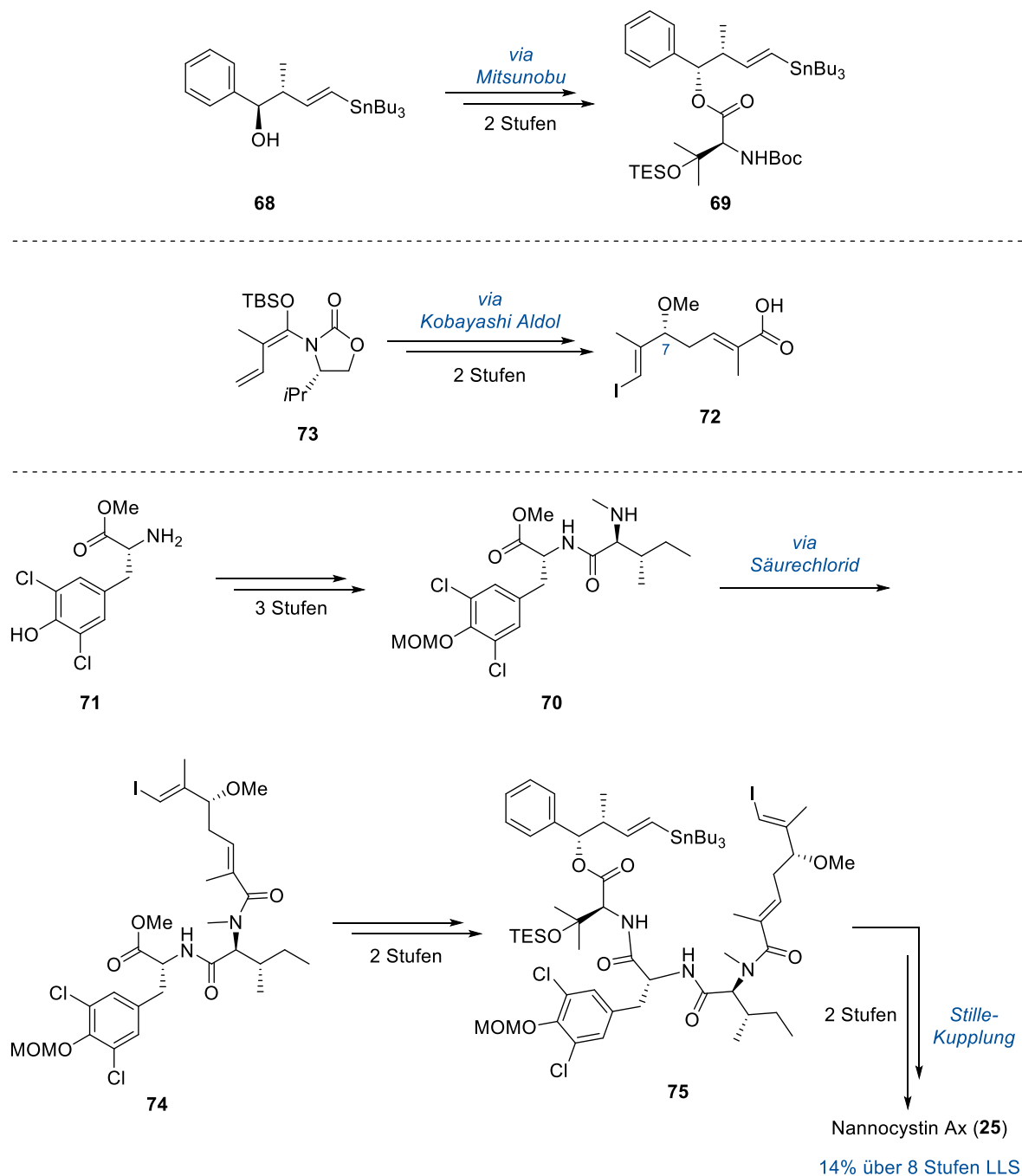
Weitere vier Wochen nach Xu und Ye publizierten auch Zhang und Chen^[52] ihren totalsynthetischen Zugang zu Nannocystin A (**26**) (vgl. Schema 6). Hierbei sind einige Parallelen zu den vorherigen Totalsynthesen zu erkennen. Carbonsäure **57** stellt ein Intermediat dar, welches ebenfalls von Xu und Ye genutzt wurde. Die Darstellung erfolgte dabei fast in analoger Weise. Der aus den vorherigen Synthesen bekannte Homoallylalkohol **47** wurde hier ebenfalls verwendet und in einer

Mitsunobu-Reaktion mit dem Hydroxyvalin-Fragment in Ester **62** überführt. Des Weiteren wurde ein Dipeptid-Fragment aus Tyrosin- und Isoleucin-Derivaten aufgebaut, welches im Anschluss an die beiden Fragmente **62** und **57** gekuppelt wurde. Die herausfordernde tertiäre Amid-Struktur wurde durch den Einsatz von HATU, einem Standard-Peptidkuppelungsreagenz, aufgebaut, welches jedoch mit schlechteren Ausbeuten gelang als in den beiden vorherigen Synthesen. Der Ringschluss erfolgte über einen Kreuzkuppelungsansatz, in diesem Fall über eine Heck-Reaktion. Nannocystin A (**26**) wurde mit einer Gesamtausbeute von 3% über elf Stufen in der längsten linearen Sequenz erhalten.



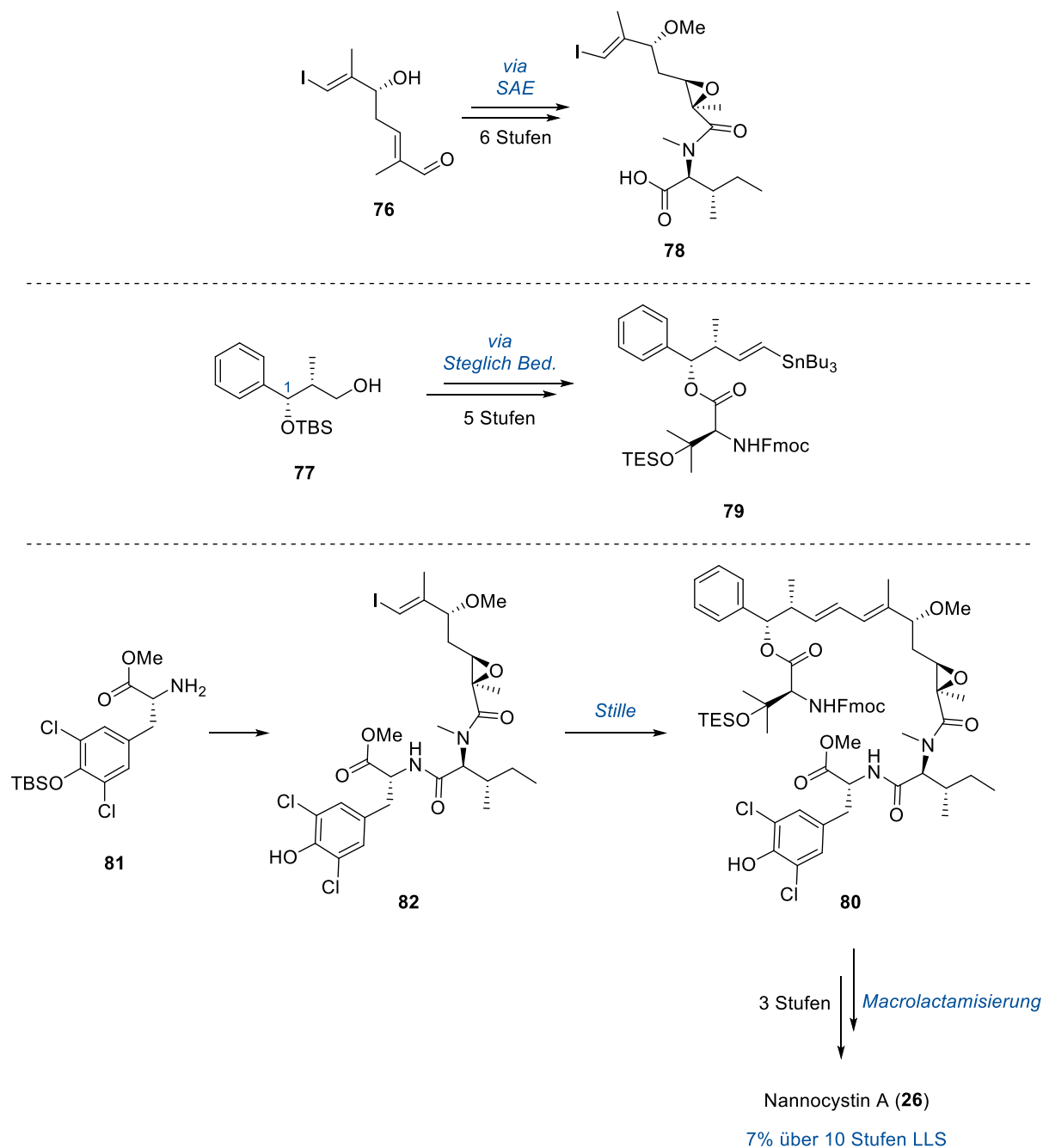
Schema 6: Übersicht der Totalsynthese von Nannocystin A (**26**) nach Zhang und Chen.

Im April 2017 wurde von Liu *et al.*^[53,54] die erste Totalsynthese zu Nannocystin Ax (**25**) veröffentlicht, einem Analogon ohne das Epoxid an C9/C10. Auch hier sind einige Parallelen zu den vorherigen Synthesen zu erkennen. Homoallylalkohol **68** wurde in einer Mitsunobu-Reaktion mit einem Hydroxyvalin-Fragment umgesetzt, um die Esterbindung in **69** aufzubauen. Das Stereozentrum an C7 wurde ebenfalls über einen Kobayashi-Aldol-Ansatz aufgebaut. Es wurde jedoch ein von Hosokawa^[62] modifiziertes Protokoll verwendet, bei dem anstelle von Aldehyden Acetale verwendet werden, sodass direkt der Methylether und nicht der Alkohol an C7 erhalten wurde.



Schema 7: Übersicht der Totalsynthese von Nannocystin Ax (**25**) nach Liu.

Auch in dieser Synthese wurde zunächst ein Dipeptid (vgl. **70**) aus Tyrosin (**71**)- und Isoleucin-Fragment dargestellt, welches anschließend mit dem verkürzten Ketidfragment **72** gekuppelt wurde. Das tertiäre Amid wurde dabei durch Generieren eines intermediären Säurechlorids aufgebaut. Durch eine weitere Peptidkupplung wurde der lineare Vorläufer für die Macrocyclisierung erhalten, welche hier ebenfalls über einen Kreuzkupplungsansatz (Stille-Kupplung) erfolgte. Insgesamt wurde Nannocystin Ax (**25**) mit einer Gesamtausbeute von 14% über acht Stufen in der längsten linearen Sequenz dargestellt.

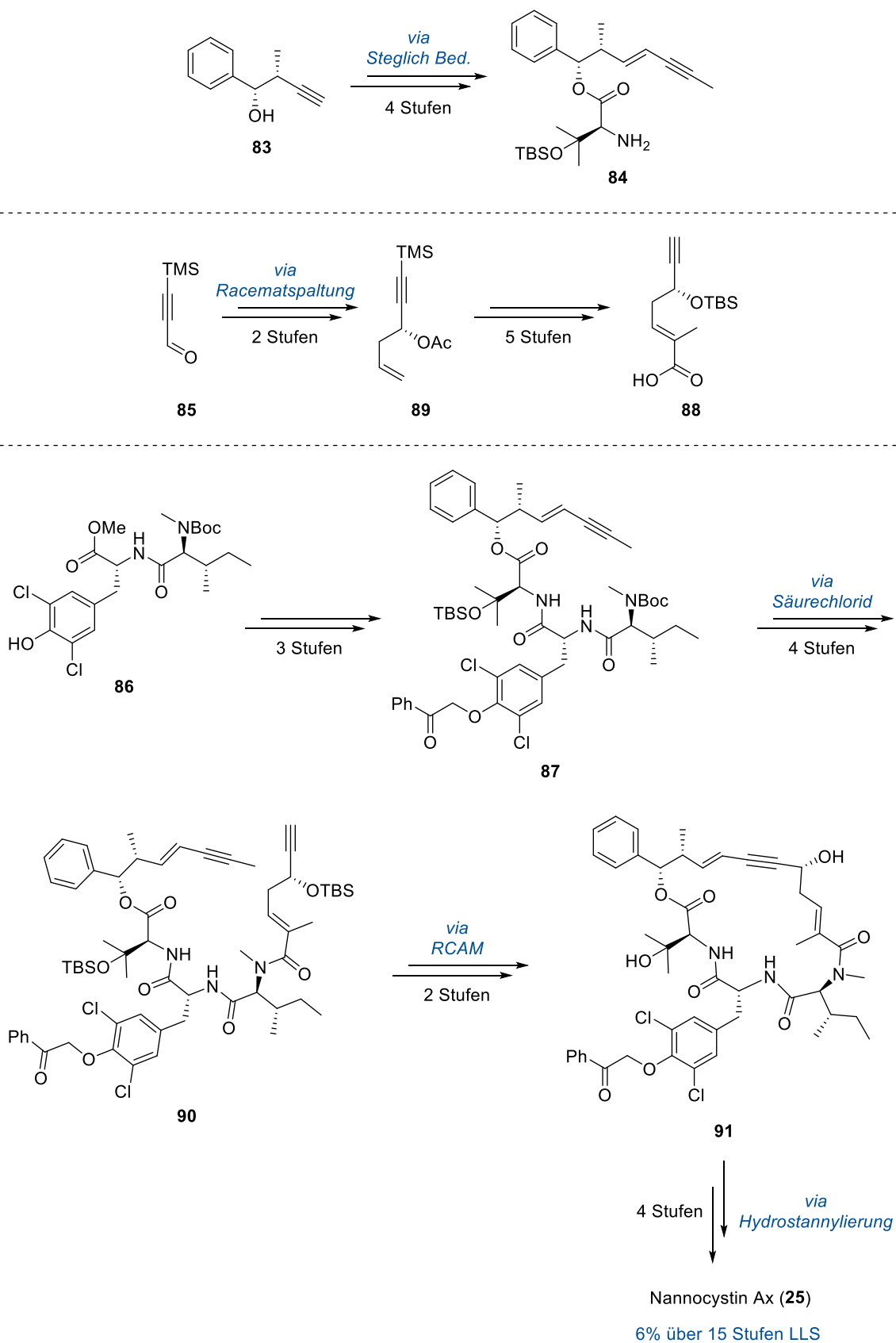


Schema 8: Übersicht der Totalsynthese von Nannocystin A (**26**) nach Hu und He.

Die vierte Totalsynthese zu Nannocystin A (**26**) wurde 2017 von Hu und He^[55] publiziert. Diese Synthese zeigt ebenfalls einige Parallelen zu den bereits veröffentlichten, weist jedoch auch Unterschiede auf. Das C7-Stereozentrum des verkürzten Ketidfragmentes **76** wurde über eine vinyloge Mukaiyama Aldolreaktion nach Kalesse aufgebaut.^[63] Das Epoxid wurde über eine asymmetrische Sharpless-Epoxidierung auf vergleichbarer Stufe zu den bisherigen Synthesen eingeführt. Alkohol **77** wurde als weiterer Startbaustein verwendet und unterscheidet sich zu den vorherigen Synthesen dahingehend, dass die Hydroxyfunktion an C1 bereits die für Nannocystin benötigte Konfiguration aufweist. Das Hydroxyvalin-Fragment wurde aus diesem Grund, gegensätzlich zu den anderen Synthesen, über eine Steglich-Veresterung eingeführt. Der primäre Alkohol wurde in das Vinylstannan überführt. Durch Peptidkupplung des Tyrosin-Fragmentes an **78** und darauf folgende Stille-Kupplung von **79** wurde der Cyclisierungsvorläufer **80** erhalten. Die Macrocyclisierung erfolgte in dieser Synthese erstmals in einer komplett anderen Hemisphäre des Moleküls als zuvor: Es wurde eine Macrolactamisierung zwischen dem Tyrosin- und Hydroxyvalin-Abschnitt durchgeführt. Nannocystin A (**26**) wurde mit einer Gesamtausbeute von 7% über zehn Stufen in der längsten linearen Sequenz dargestellt.

Die *bis dato* letzte Veröffentlichung über einen synthetischen Zugang zu einem Vertreter der Nannocystine stammt von Fürstner *et al.*^[47], welcher 2017 seine Arbeiten zu Nannocystin Ax (**25**) publiziert. Homopropargylalkohol **83** wurde über eine asymmetrische Kuper-katalysierte Propargylierung^[64] aufgebaut und anschließend in Ester **84** überführt, wobei das Hydroxyvalin-Fragment über eine Steglich-Veresterung eingeführt wurde. Das Stereozentrum an C7 wurde über eine Grignard-Reaktion an Aldehyd **85** mit anschließender enzymatischer Racematspaltung aufgebaut. Es wurde ebenfalls ein Dipeptidfragment (vgl. **86**) aus Tyrosin- und Isoleucin-Fragment aufgebaut, welches in einer Peptidkupplung mit Amin **84** zum Amid **87** umgesetzt wurde. Das tertiäre Amid wurde in dieser Synthese ebenfalls aufgebaut, indem intermediär ein Säurechlorid aus Carbonsäure **88** generiert wurde.

Totalsynthese von Nannocystin Ax



Schema 9: Übersicht der Totalsynthese von Nannocystin Ax (**25**) nach Fürstner.

Der lineare Vorläufer wurde mithilfe einer Ringschluss Alkinmetathese in Macrocyclus **91** überführt. Das so generierte Alkin wurde über eine Sequenz aus Hydroxy-gesteuerter *trans*-Hydrostannylierung

mit anschließender Stille-Kupplung in das benötigte trisubstituierte *E*-Olefin überführt. Nach Entschützung wird Nannocystin Ax (**25**) mit einer Gesamtausbeute von 6% über 15 Stufen in der längsten linearen Sequenz erhalten. Darüber hinaus synthetisierte die Gruppe um Fürstner zehn Analoga der Nannocystine, welche im Hinblick auf eine Struktur-Aktivitäts-Beziehung untersucht wurden (vgl. Abschnitt 2.2.3).

Abschließend sollen die veröffentlichten Totalsynthesen im Bezug auf die verwendeten chemischen Transformationen zum Aufbau von Nannocystin A (**26**) bzw. Nannocystin Ax (**25**) verglichen werden. Eine der Herausforderungen der Totalsynthese der betrachteten Depsipeptide stellt die Macrocyclisierung dar. Hierbei fällt auf, dass von fünf der sechs Gruppen die Dien-Funktionalität zwischen C3 und C6 gewählt wurde, um den Macrocyclus zu schließen. Dabei wurden sowohl Ringschlussmetathesen als auch Kreuzkupplungen angewendet. Lediglich Hu und He wählten einen anderen Ansatz und wendeten eine Macrolactamisierung an. Hierbei ist noch zu bemerken, dass auch in ihrer Totalsynthese eine Kreuzkupplung verwendet wurde, um das Dien-Motiv aufzubauen.

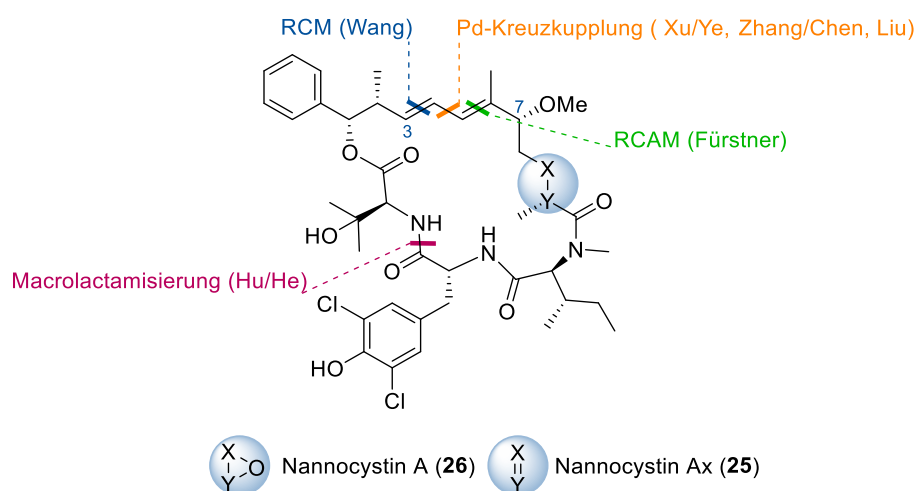


Abbildung 10: Überblick über die verwendeten Macrocyclisierungsstrategien der von anderen Gruppen publizierten Totalsynthesen der Nannocystine.

Einen weiteren Schlüsselschritt für eine erfolgreiche Totalsynthese stellt der selektive Aufbau des Stereozentrums an C7 dar. Hierbei finden sich Varianten einer asymmetrischen vinylogenen Aldolreaktion in drei der sechs publizierten Synthesen. Der Aufbau des tertiären Amids stellt aufgrund der sterischen Hinderung ebenfalls einen Schlüsselschritt in den Synthesen dar und auch hierbei zeigen sich Parallelen zwischen den Synthesen. Die Aktivierung der entsprechenden Carbonsäure als Säurechlorid führte in drei Ansätzen zum Erfolg. Für die Totalsynthesen von Nannocystin A (**26**) stellt außerdem die Installation des Epoxids eine weitere Herausforderung dar, welche in allen Fällen über eine asymmetrische Sharpless-Epoxidierung erfolgte. Charakteristisch ist dabei, dass dieses in allen Fällen bereits am Allylalkohol des gekürzten Ketidfragmentes, und somit relativ früh in der Synthese, erfolgte.

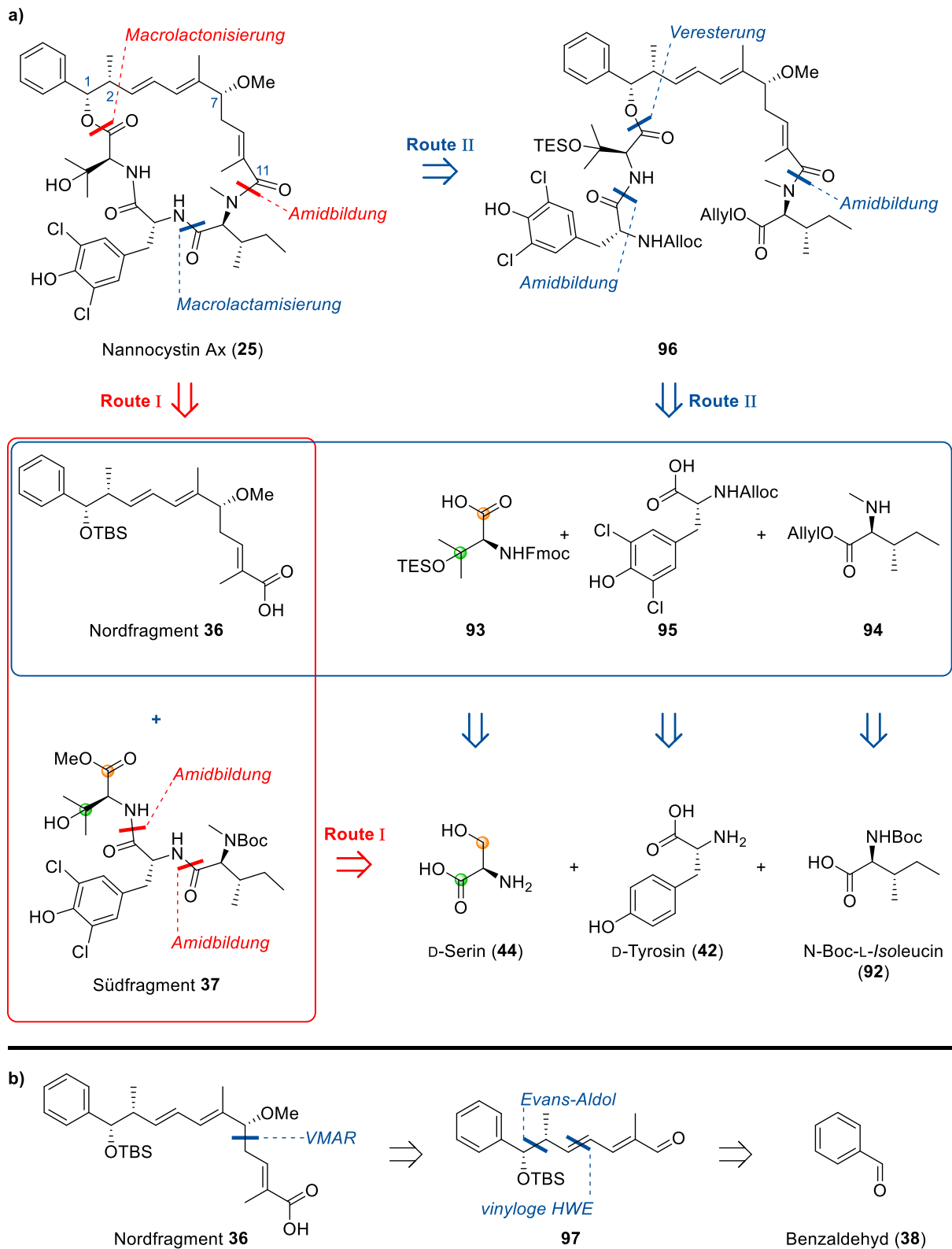
2.4 Retrosynthetische Analyse

Für die Totalsynthese von Nannocystin Ax (**25**) sind verschiedene retrosynthetische Ansätze denkbar. Im Rahmen dieser Promotion sollten zwei ähnliche Ansätze (vgl. Schema 10) untersucht werden, welche beide auf der Zerlegung des Moleküls in den polyketidischen und den peptidischen Teil basieren und somit einige Gemeinsamkeiten aufweisen.

Für den ersten retrosynthetischen Ansatz (Route I, in Schema 10 rot hervorgehoben) wurde die Route weiterverfolgt, welche in der Masterarbeit für Nannocystin A (**26**) begonnen wurde (vgl. Abschnitt 2.3.1), bei welcher Nannocystin Ax (**25**) als Intermediat vorliegt. Ein biomimetischer Ringschluss über eine Macrolactonisierung sollte auf einen linearen Vorläufer zurückführen, welcher durch eine Peptidbindung zwischen dem polyketidischen Nordfragment **36** und dem peptidischen Südfragment **37** generiert werden sollte. Für das Ketidfragment **36** sollte die Synthese erfolgen, wie sie bereits im Rahmen der Masterarbeit^[40] entwickelt worden ist. Der Aufbau des Stereozentrums an C7 sollte dabei über eine vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion (VMAR) erfolgen. Die Dien-Einheit sollte zuvor über eine vinyloge Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)-Olefinierung eingeführt werden. Dieser doppelt vinyloge Ansatz findet sich ebenfalls zum Aufbau eines ähnlichen Strukturmotives in der Totalsynthese der Aetheramide.^[65,66] Zu Beginn sollten die Stereozentren an C1 und C2 durch eine Evans-Aldolreaktion ausgehend von Benzaldehyd (**38**) aufgebaut werden. Das Peptidfragment sollte über zwei Peptidbindungen aus einem L-Hydroxyvalin-, einem Dichloro-D-Tyrosin- und einem L-Isoleucin-Fragment aufgebaut werden. Letztere sollten aus den entsprechenden kommerziell erwerblichen Aminosäuren D-Tyrosin (**42**) und N-Boc-L-Isoleucin (**92**) erhalten werden. Das L-Hydroxyvalin Fragment **93** sollte nach einer literaturbekannten Sequenz^[58] auf D-Serin (**44**) zurückgeführt werden. Dabei wird die Hydroxyfunktion von Serin in die neue Carboxyfunktion des Hydroxyvalins überführt, während die ehemalige Carboxyfunktion zum tertiären Alkohol reduziert wird.

Für den zweiten retrosynthetischen Ansatz (Route II, in Schema 10 blau hervorgehoben) wurde erwägt, einen lineareren Zugang zu Nannocystin Ax (**25**) zu wählen. Bei diesem sollte Nordfragment **36** weiterhin bestehen bleiben, jedoch sollten die einzelnen Aminosäurefragmente nacheinander durch sequentielle Veresterungen und Amidierungen eingeführt werden. Der Ringschluss sollte über eine Macrolactamisierung zwischen Tyrosin- und Isoleucin-Abschnitt erfolgen. Ein Vorteil dieses Ansatzes könnte sein, dass vor allem die Amidbildung zwischen C11 und dem N-methylierten Amin leichter erfolgen könnte. N-methylierte Amine sind im allgemeinen nukleophiler als primäre Amine, jedoch auch sterisch stärker gehindert, welches zu Problemen bei der Kupplung an Carbonsäuren führen kann.^[67,68] Durch den Einsatz des kleineren Baustein **94** im Vergleich zum Tripeptid **37** könnte die sterische Hinderung insgesamt geringer sein. Der Vorteil

beider Ansätze besteht darin, dass sie durch die gemeinsamen Vorläufer schnell und auch parallel untersucht werden könnten. Zudem könnte auch erwogen werden, verschiedene Dipeptidfragmente in Peptidkupplungen mit dem Nordfragment einzusetzen.



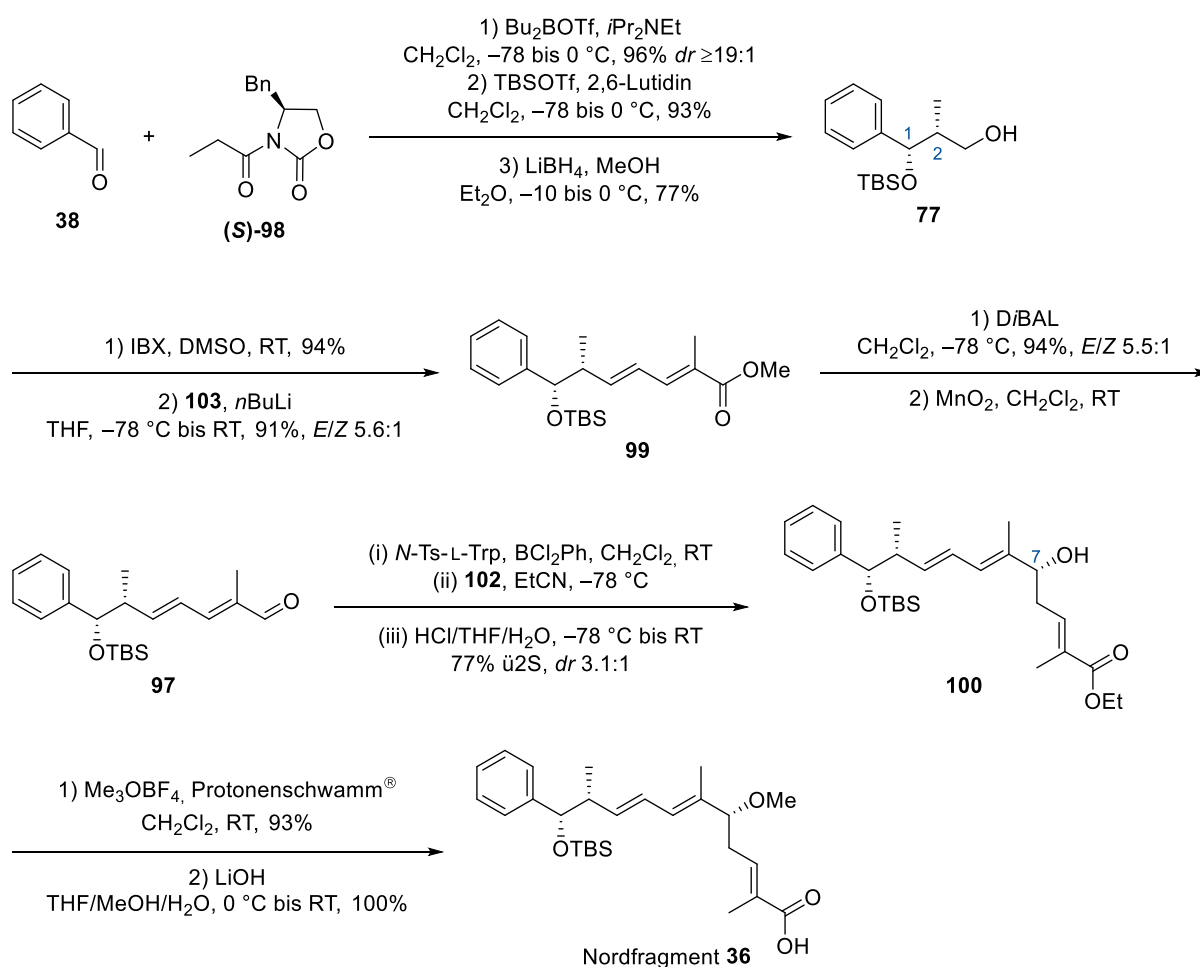
Schema 10: a) Retrosynthetische Analysen für Nannocystin Ax (**25**); b) Retrosynthetische Analyse für das gemeinsame Nordfragment **36**.

2.5 Synthetische Arbeiten zu Nannocystin Ax

2.5.1 Erster retrosynthetischer Ansatz (Route I)

2.5.1.1 Synthese des Nordfragmentes 36

Für die Synthese des Nordfragmentes **36** sollte der im Rahmen der Masterarbeit^[40] entwickelte synthetische Zugang genutzt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Synthese des Nordfragmentes jedoch in einen größeren Maßstab übertragen, um die für eine Totalsynthese notwendigen Mengen darzustellen.



Schema 11: Synthese des Nordfragmentes **36**.

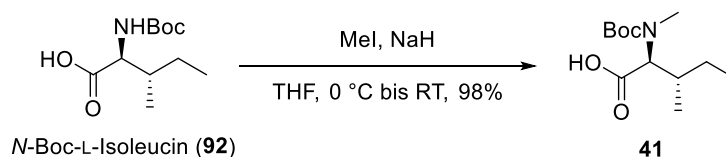
Die Synthese des Nordfragmentes **36** startete ausgehend von Benzaldehyd (**38**) mit einer literaturbekannten Sequenz. Durch eine Evans-Aldolreaktion wurden die Stereozentren an C1 und C2 eingeführt, welches mit sehr guter Ausbeute sowie sehr guter Diastereoselektivität erfolgte. Die

entstandene Hydroxyfunktion wurde anschließend als TBS-Ether geschützt und das Evans-Auxiliar unter reduktiven Bedingungen entfernt, welches Alkohol **77**^[69] lieferte. Dieses Intermediat konnte im Rahmen der Masterarbeit bereits robust im Multigramm-Maßstab dargestellt werden. Durch Oxidation mit 2-Iodoxybenzoesäure (IBX) wurde anschließend der korrespondierende Aldehyd^[69] erhalten, welcher mit Phosphonat **103**^[70,66] in einer vinylogen Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung^[71] zu Acrylester **99** umgesetzt wurde. Die Dien-Einheit konnte in sehr guter Ausbeute und mit moderater *E/Z*-Selektivität (*E/Z* = 5.6:1) aufgebaut werden. Nach der anschließenden Reduktion des Esters mit *Diisobutylaluminiumhydrid* konnte der korrespondierende Allylalkohol in sehr guter Ausbeute dargestellt werden. Auf dieser Stufe konnten außerdem die Doppelbindungsisomere durch säulenchromatographische Reinigung teilweise getrennt werden. Mithilfe von Mangan(IV)-oxid wurde der Allylalkohol zu Aldehyd **97** oxidiert. Dieser wurde direkt in eine vinyloge Mukaiyama Aldolreaktion mit TES-Ketenacetal **102** eingesetzt, mit welcher die Hydroxyfunktion an C7 stereoselektiv aufgebaut wurde. Für die VMAR wurde ein im Arbeitskreis entwickeltes Protokoll^[72] verwendet, bei welchem ein Oxazaborilidinon, welches *in situ* aus *N*-Tosyl-L-Tryptophan und Dichlorphenylboran generiert wird, als chirale Lewis-Säure genutzt wird. Diese koordiniert den Aldehyd über Wasserstoffbrücken, wodurch die *si*-Seite des Aldehyds vom Indolkern des Tryptophans abgeschirmt wird und der Angriff des Keten-Acetals von der *re*-Seite erfolgt. Alkohol **100** wurde mit guter Ausbeute erhalten, jedoch war die Diastereoselektivität (*dr* = 3.1:1) in diesem Fall nur moderat, was auf das Vorhandensein der Methylgruppe an C2 des TES-Ketenacetals **102** zurückgeführt werden könnte. Eine VMAR an einem ähnlichen System wurde in unserer Gruppe für die Synthese der Aetheramide^[66] angewendet, wobei aber ein Ketenacetal ohne die Methylsubstitution verwendet wurde und hierbei deutlich bessere Stereoselektivitäten (*dr* ≥ 20:1) erzielt werden konnten. Darüber hinaus ist zu erwähnen, dass neben dem freien Alkohol an C7 zunächst auch das entsprechende TES-geschützte Nebenprodukt erhalten wird, welches jedoch durch wässrig saure Aufarbeitung zum gewünschten Produkt umgesetzt werden konnte. Mithilfe der Mosher-Ester-Methode wurde die Konfiguration an C7 als (*R*) bestimmt.^[40] Die gebildete Hydroxyfunktion wurde anschließend mit Trimethyloxoniumtetrafluorborat und 1,8 Bis-(*N,N*-dimethylamino)-naphthalin in den Methylether überführt, welches mit sehr guter Ausbeute gelang. Hierbei ist jedoch darauf hinzuweisen, dass das Produkt bei der Aufarbeitung nicht zu lange sauren Bedingungen ausgesetzt sein sollte, da hierbei eine Eliminierung der Methoxygruppe zum konjugierten Tetraen beobachtet werden konnte. Anschließende Verseifung des Methylesters mit Lithiumhydroxid lieferte Carbonsäure **36** in exzellenter Ausbeute. Diese Transformation wurde immer unmittelbar vor Peptidkupplungen durchgeführt, in welche Carbonsäure **36** eingesetzt werden sollte. Nordfragment **36** konnte über diese Route mit einer sehr guten Gesamtausbeute von 40% über zehn Stufen dargestellt werden.

2.5.1.2 Synthese des Südfragmentes 37

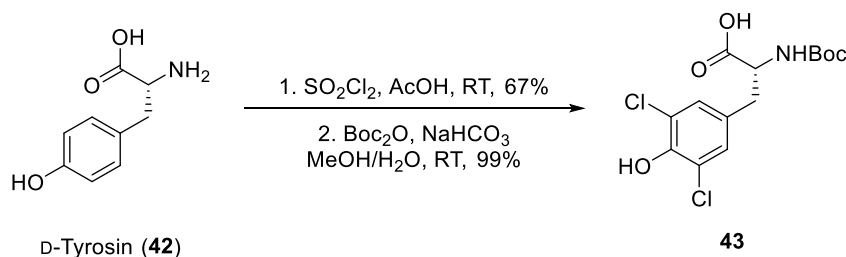
Das peptidische Südfragment **37** sollte durch Peptidkupplungen aus den drei Aminosäurederivaten **41**, **43** und **104** erhalten werden. Für die Synthese der einzelnen Derivate wurde auf Ergebnisse der eigenen Masterarbeit^[40] aufgebaut.

Kommerziell erhältliches *N*-Boc-L-Isoleucin (**92**) wurde nach einer literaturbekannten Vorschrift^[73,74] am Stickstoff methyliert, welches *N*-Me-*N*-Boc-L-Isoleucin (**41**)^[75] in sehr guter Ausbeute lieferte. Dieses ist in Anwesenheit der freien Carbonsäure möglich, da das Carboxylat durch Natrium-Kationen chelatisiert und somit geschützt wird.



Schema 12: Synthese des Isoleucin-Fragmentes **41**.

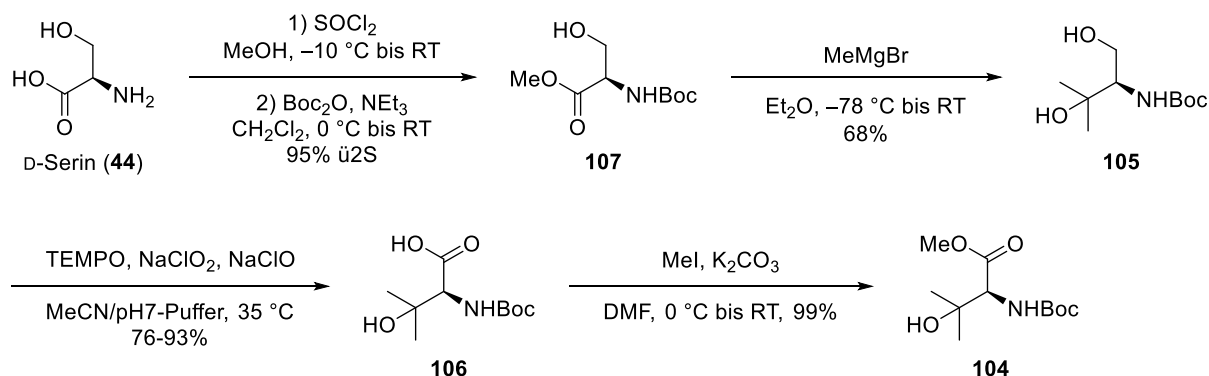
Anschließend wurde *D*-Tyrosin (**42**) nach einem Protokoll von Golakoti^[76] zum 3,5-Dichloro-Analogon umgesetzt. Darauf folgte die Boc-Schützung der Amin-Funktion, welches Tyrosin Fragment **43** mit guter Ausbeute über beide Stufen lieferte.



Schema 13: Synthese des Dichloro-Tyrosin-Fragmentes **43**.

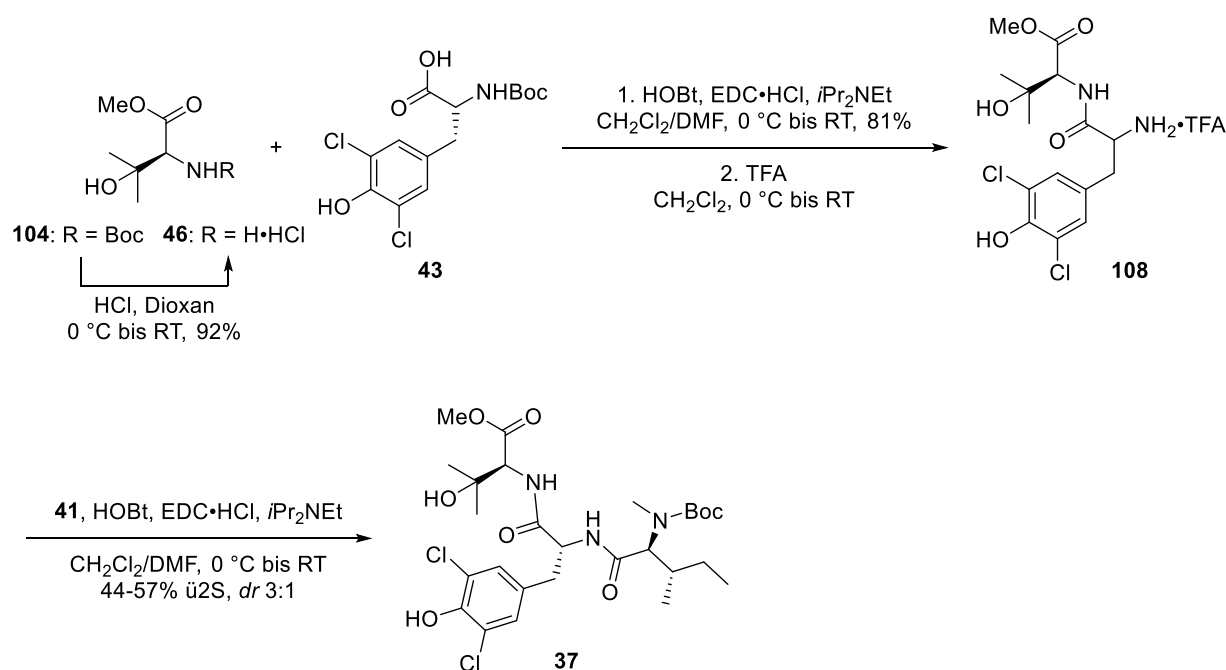
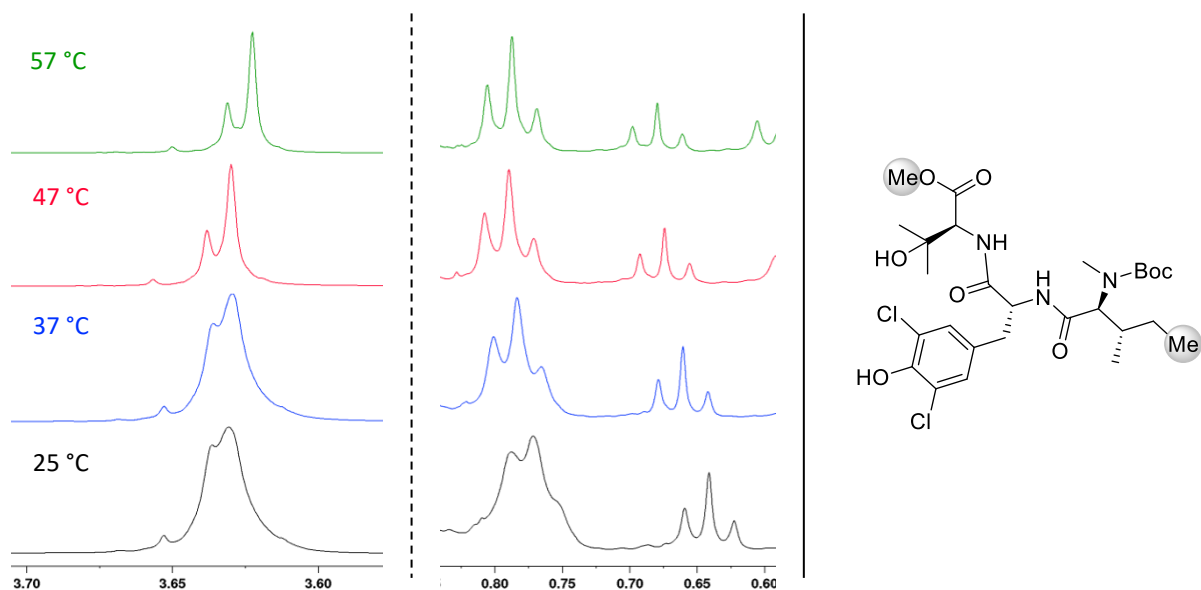
Die Synthese des Hydroxyvalin-Fragmentes **104** war stufenintensiver als die vorherigen Transformationen, da hierbei zunächst von *D*-Serin (**44**) ausgegangen wurde. Von Lubell und Dettwiler wurde hierfür vorgeschlagen, die ehemalige Carboxyfunktion in den tertiären Alkohol zu überführen, während die neue Carboxyfunktion durch Oxidation aus dem ehemaligen primären Alkohol generiert werden kann.^[58] Für diese Sequenz wurde *D*-Serin (**44**) zunächst in den Methylester überführt und anschließend das Amin als Boc-Carbamat geschützt.^[77] Durch die darauf folgende Grignard-Addition von Methylmagnesiumbromid wurde der Methylester in guter Ausbeute zum tertiären Alkohol **105** reduziert. Darauf folgte die direkte Oxidation des primären Alkohols zur Carbonsäure **106** mithilfe von TEMPO, Natriumhypochlorit und Natriumchlorit.^[58,78] Dadurch wurde Carbonsäure **106** in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten. Es wurde wieder eine Aminosäurestruktur generiert. Abschließend wurde die Carbonsäure als Methylester geschützt,

welches Hydroxyvalin-Fragment **104** mit sehr guter Ausbeute lieferte. Über die fünf Stufen wurde insgesamt eine gute Ausbeute von mindestens 49% erzielt.



Schema 14: Synthese des Hydroxyvalin-Fragmentes **104**.

Nach der erfolgreichen Synthese aller Peptidfragmente konnte nun die Kupplung aller zum Südfragment erfolgen. Hierfür wurde Hydroxyvalin-Fragment **104** zunächst am Stickstoff entschützt und darauf folgend in eine Peptidkupplung mit Tyrosin-Fragment **43** eingesetzt. Die Verwendung des Reagenzes 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) in Kombination mit 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid (EDC•HCl) und Diisopropylethyamin lieferte das gewünschte Dipeptid in guter Ausbeute. Die anschließende Entschützung des Amin-Terminus ermöglichte die Kupplung des Isoleucin-Fragmentes **41**, welche ebenfalls mit der zuvor verwendeten Kombination an Reagenzien durchgeführt werden konnte. Tripeptid **37** konnte hierbei in moderater Ausbeute dargestellt werden. Es wurden an dieser Stelle zunächst keine alternativen Kupplungsreagenzien untersucht, da zunächst getestet werden sollte, ob Nord- und Südfragment erfolgreich miteinander gekuppelt werden können. Darüber hinaus ist noch zu erwähnen, dass bei der Peptidkupplung eine Diastereomerenmischung (*dr* 3:1) erhalten wurde. Dies könnte über eine partielle Epimerisierung an C13 erklärt werden, welches auf die Bildung einer Oxazolinon-Zwischenstufe als Nebenprodukt zurückgeführt werden könnte.^[79] Letztere sollte durch den Zusatz von HOBt jedoch eigentlich nicht so stark beobachtet werden.^[80] Dass für Tripeptid **37** Diastereomere vorlagen und keine Rotamere, legte eine Hochtemperatur-NMR-Messung nahe. In Abbildung 11 ist ein Ausschnitt der Spektren dieser Hochtemperaturmessungen dargestellt. Hierbei ist zu erkennen, dass die teilweise aufgespaltenen Signale bei $25\text{ }^\circ\text{C}$ durch eine Erhöhung der Temperatur nicht zusammenfallen, wie es bei Rotameren zu erwarten wäre. An dieser Stelle wurden zunächst keine Studien zur Optimierung der Reaktion durchgeführt, da zunächst geschaut werden sollte, ob die Synthese mit Südfragment **37** generell fertig gestellt werden konnte.


 Schema 15: Synthese von Südfragment **37**.

 Abbildung 11: Ausschnitt aus den Hochtemperaturmessungen für Südfragment **37**.

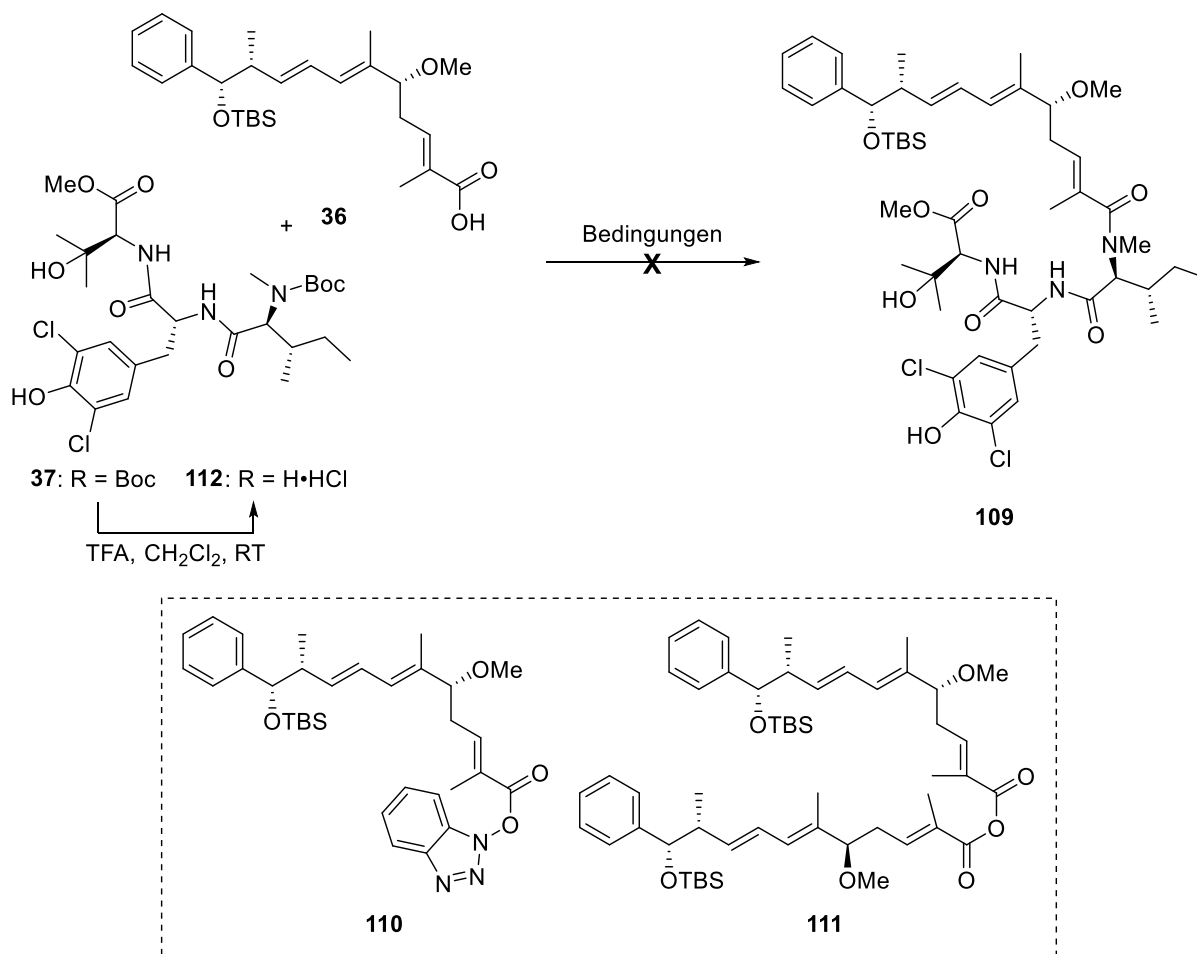
Der besseren Übersichtlichkeit wegen sind nur zwei Bereiche hervorgehoben worden. Zwischen 3.60 und 3.70 ppm ist das Signal der Protonen des Methylesters (grau hinterlegt) zu sehen. Zwischen 0.90 ppm und 0.60 ppm findet sich das Signal für die endständige Methylgruppe am Isoleucin-Fragment (ebenfalls grau hinterlegt).

2.5.1.3 Studien zur Kupplung der Fragmente

Nach der erfolgreichen Synthese des Nord- (**36**) und Südfragmentes **37** sollte nun eine Kupplung der beiden Fragmente erfolgen. Hierzu wurde Südfragment **37** zunächst am Amin entschützt, welches

mithilfe von Trifluoressigsäure (TFA) gelang. Eine Ausbeute wurde an dieser Stelle nicht bestimmt, da die Verbindung ohne weitere Reinigung direkt in die Peptidkupplung eingesetzt wurde. Die Carboxyfunktion des Nordfragmentes **36** wurde für diese Kupplungen auch direkt vor Einsatz in die Reaktion freigesetzt (vgl. Abschnitt 2.5.1.1). Zunächst wurde eine Aminbildung mithilfe von HOBt, EDC•HCl und Diisopropylethylamin untersucht. Hierbei konnte jedoch kein vollständiger Umsatz von Nordfragment **36** erzielt und zudem das gewünschte Produkt **109** nicht isoliert werden. Unter diesen Bedingungen wurde aber der Aktivester vom HOBt (vgl. **110**) gefunden. Weiterhin wurde die Verwendung von Oxyma^[81] in Kombination mit EDC•HCl und *N*-Methylmorpholin untersucht. Auch hierbei konnte nicht das gewünschte Produkt isoliert werden, jedoch wurde die Bildung eines symmetrischen Anhydrids vom Nordfragment (vgl. **111**) beobachtet. Zuletzt wurde die Verwendung des Kupplungsreagenzes COMU^{®[82]} in Kombination mit Triethylamin überprüft. Unter diesen Bedingungen konnte ebenfalls kein gewünschtes Produkt isoliert werden.

Die isolierten unerwünschten Produkte legen die Vermutung nahe, dass das sekundäre Amin möglicherweise sterisch zu stark gehindert ist, um mit den erzeugten Aktivestern zu reagieren, welches durch einen konformativen Effekt des gesamten Fragmentes zusätzlich beeinträchtigt sein könnte. Da diese Überlegung schon zu Beginn aufkam, wurde parallel auch an der retrosynthetischen Route II (vgl. Abschnitte 2.4 und 2.5.2) gearbeitet, bei welcher zunächst nur das Isoleucin-Fragment mit dem Nordfragment verknüpft werden sollte. Da in Route II verschiedene Bedingungen zur erfolgreichen Kupplung gefunden werden konnten, welche nicht auf **112** übertragen werden konnten, wurden an dieser Stelle keine weiteren Studien zur Kupplung von Südfragment **37** durchgeführt.

Tabelle 1: Bedingungen und Ergebnisse der versuchten Peptidkupplungen zwischen Nord- **36** und Südfragment **37**.


| # | Bedingungen | Ergebnis |
|---|--|---|
| 1 | HOBt, EDC•HCl, <i>i</i> Pr ₂ NEt DMF/CH ₂ Cl ₂ , 0 °C bis RT | Bildung des Aktivesters mit HOBt (110); Kein gewünschtes Produkt isoliert |
| 2 | Oxyma, EDC•HCl, NMM DMF, 0 °C bis RT | Bildung des symmetrischen Anhydrids vom Nordfragment (111); 2 weitere nicht identifizierte Produkte; Kein gewünschtes Produkt isoliert |
| 3 | COMU, <i>i</i> Pr ₂ NEt, DMF 0 °C bis RT | Kein gewünschtes Produkt isoliert |

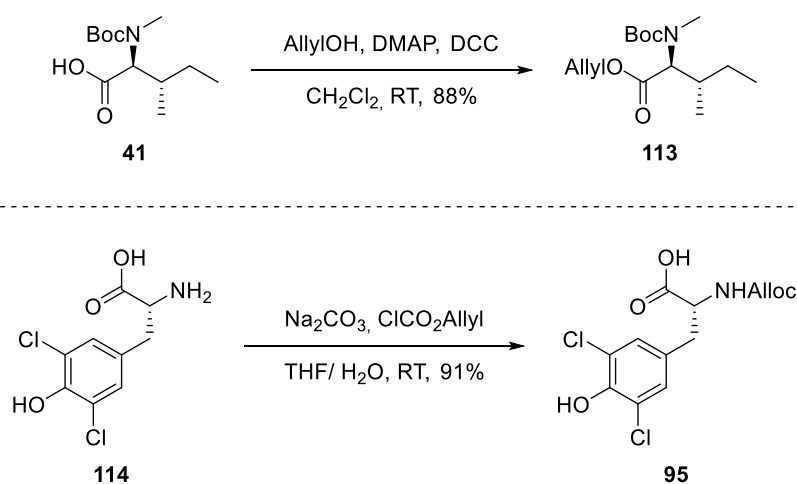
2.5.2 Modifizierter retrosynthetischer Ansatz (Route II)

Wie bereits beschreiben, sollte parallel zur ersten retrosynthetischen Route auch ein Ansatz untersucht werden, der eine schrittweise Einführung der Aminosäurefragmente vorsah. Ein solcher Ansatz hätte zwar eine längere lineare Sequenz, jedoch könnte die Kupplung des *N*-methylierten Amins in diesem Fall sterisch günstiger sein. Es sollen hierbei sowohl die schrittweise Einführung von

Isoleucin-, Hydroxyvalin- und Tyrosin-Fragment untersucht werden sowie die Kombination von einem Dipeptid- und einem einzelnen Aminosäurefragment.

2.5.2.1 Synthese der Aminosäurefragmente

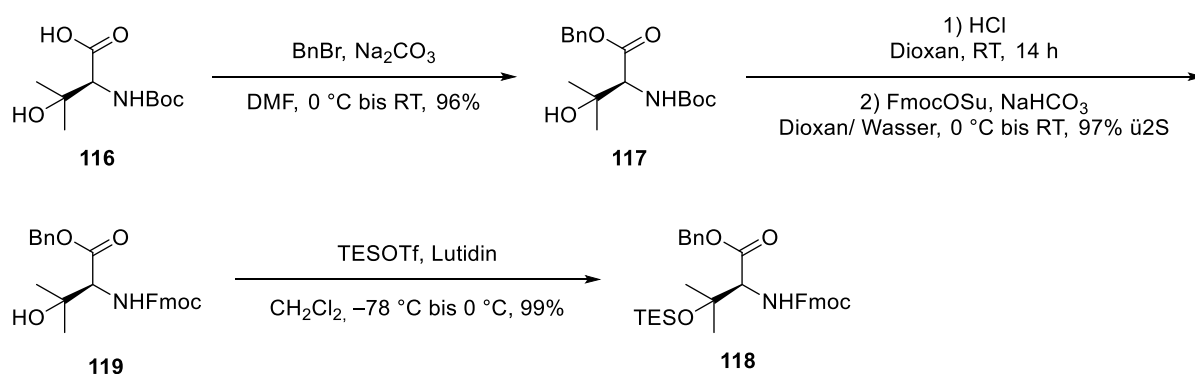
Für die schrittweise Einführung der Aminosäurefragmente mussten weitere Modifikationen an den zuvor dargestellten Fragmenten **41**, **43** und **104** vorgenommen werden, welches vor allem die Schutzgruppenstrategie betraf. Um Amin- und Säurefunktion vor der geplanten Macrolactamisierung unter identischen Reaktionsbedingungen freisetzen und die Synthese somit verkürzen zu können, sollten die beteiligten Aminosäurefragmente als Allylester und Allyl-Carbamat geschützt werden. Den Carboxyl-Terminus für die Macrolactamisierung sollte das Isoleucin-Fragment darstellen. Hierfür wurde Carbonsäure **41** mit Allylalkohol unter Steglich-Bedingungen zum entsprechenden Ester **113**^[74] umgesetzt. Dieser sollte im Anschluss als erstes an Nordfragment **37** gekuppelt werden. Da die Kupplung eines *N*-methyliertenamins durch den sterischen Anspruch häufig eine Herausforderung darstellt^[67,68], sollte der zu kuppelnde Baustein zunächst möglichst klein und schnell zugänglich gewählt werden. Den Amin-Terminus für die Macrolactamisierung sollte demzufolge der Tyrosin-Abschnitt darstellen. Amin **114** wurde dementsprechend in Allylcarbamat **95** überführt, welches mit sehr guter Ausbeute gelang.



Schema 16: Synthese der neuen Isoleucin- und Tyrosin-Fragmente **113** und **95**.

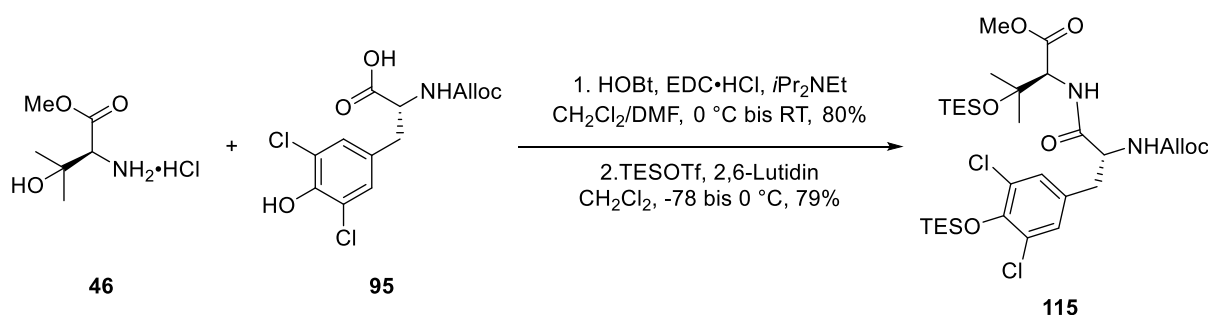
Für die Installation des Hydroxyvalin-Fragmentes sollte ein schrittweiser Ansatz geprüft werden, bei welchem zunächst das Hydroxyvalin-Fragment und anschließend Tyrosin-Fragment **95** gekuppelt werden sollten. Darüber hinaus war es aber auch denkbar, beide Fragmente zunächst zum entsprechenden Dipeptid **115** zu verknüpfen und dann an das restliche Molekül zu koppeln. Für den ersten Ansatz mussten zunächst alternative Schutzgruppen installiert werden. Die zuvor genutzte Boc-Schutzgruppe am Amin müsste unter sauren Bedingungen entschützt werden. Es zeigte sich

jedoch bereits zuvor in der Synthese, dass der Methylether an C7 unter sauren Bedingungen eliminieren kann. Aus diesem Grund sollte eine Fmoc-Schutzgruppe am Amin installiert werden. Für die Carboxyfunktion wurde nun eine Schutzgruppe benötigt, welche nicht unter basischen Bedingungen entfernt wird, wie der zuvor installierte Methylester. An dieser Stelle sollte nun ein Benzylester verwendet werden. Da die genutzte Grignard-Addition zum Aufbau des tertiären Alkohols (vgl. Abschnitt 2.5.1.2) jedoch nicht mit einer Fmoc-Schutzgruppe kompatibel wäre, wurden die neuen Schutzgruppen ausgehend von Hydroxyvalin-Fragment **116** eingeführt. Benzylester **117** wurde dabei in sehr guter Ausbeute über drei Stufen erhalten. Da beobachtet wurde, dass der tertiäre Alkohol unter bestimmten Veresterungsbedingungen eliminieren konnte,² wurde dieser zudem als TES-Ether geschützt. Das neue Hydroxyvalin-Fragment **118** wurde damit in vier zusätzlichen Stufen mit sehr guter Ausbeute dargestellt.



Schema 17: Synthese des neuen Hydroxyvalin-Fragmentes **118**.

Wie bereits erwähnt, sollte für einen schnelleren Zugang zudem die Installation eines Dipeptids erwogen werden. Hierfür wurden Hydroxyvalin-Fragment **46** und Tyrosin-Fragment **95** mithilfe von HOBT , $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$ und *Diisopropylethylamin* zum entsprechenden Amid umgesetzt. Aus den zuvor beschriebenen Gründen sollte auch der tertiäre Alkohol wieder als TES-Ether geschützt werden. In diesen Fall wurde auch am Phenol ein TES-Ether installiert.

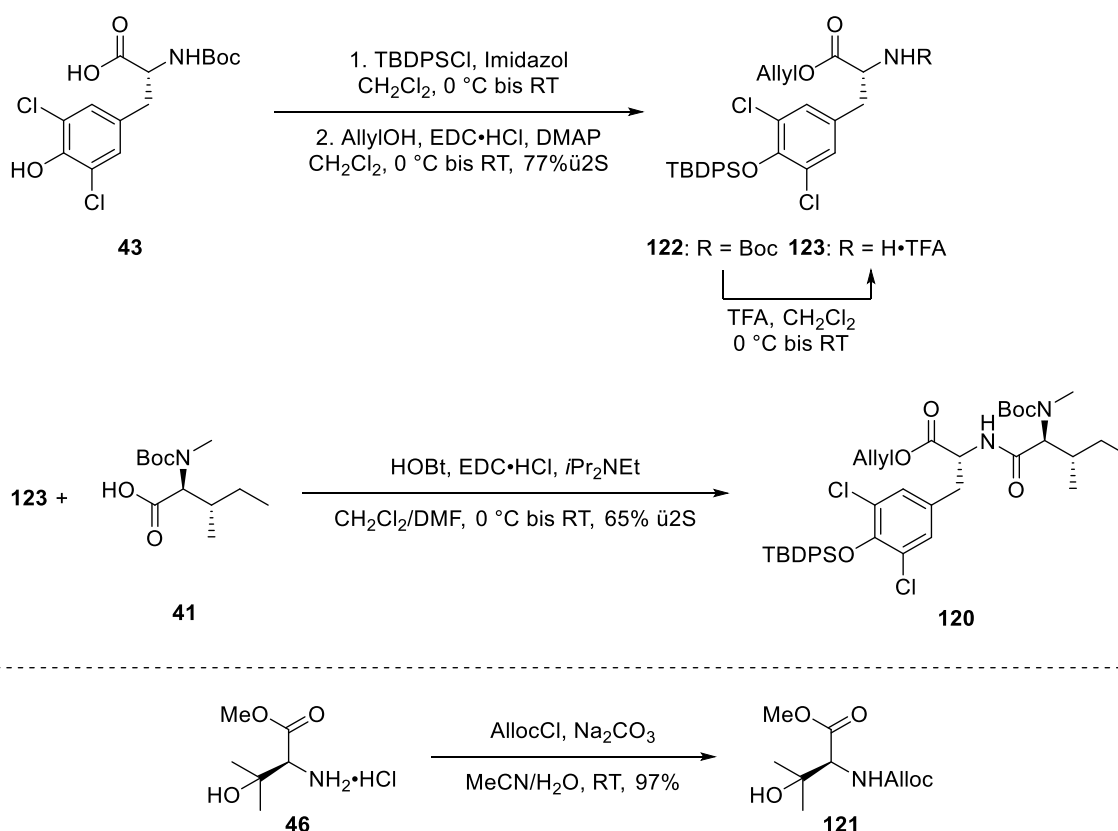


Schema 18: Synthese von Dipeptid **115**.

Darüber hinaus wurde auch in Erwägung gezogen, zunächst ein Dipeptid bestehend aus Isoleucin- und Tyrosin-Fragment mit dem Nordfragment zu verknüpfen und anschließend das

² Information aus einem Posterbeitrag von Sanofi entnommen.

Hydroxyvalin-Fragment zu installieren. Eine Macrolactamisierung würde in diesem Fall zwischen Hydroxyvalin- und Tyrosin-Abschnitt erfolgen, sodass die Carboxy- und Aminfunktionalitäten in den entsprechenden Allyl-basierten Ester bzw. das Carbamat überführt wurden. Die Darstellung von Dipeptid **120** erfolge aus den zuvor synthetisierten Bausteinen in vier Stufen mit guten Ausbeuten. Eine Schützung des Phenols war hierbei notwendig, da dieses sonst in der Veresterung mit Allylalkohol zu Nebenreaktionen führte. Hydroxyvalin-Fragment **121** sollte für eine Veresterung mit dem Nordfragment eigentlich noch am tertiären Alkohol geschützt werden. Dieses wurde jedoch nicht mehr durchgeführt, da im weiteren Verlauf keine erfolgreiche Kupplung mit Dipeptid **120** erreicht werden konnte.

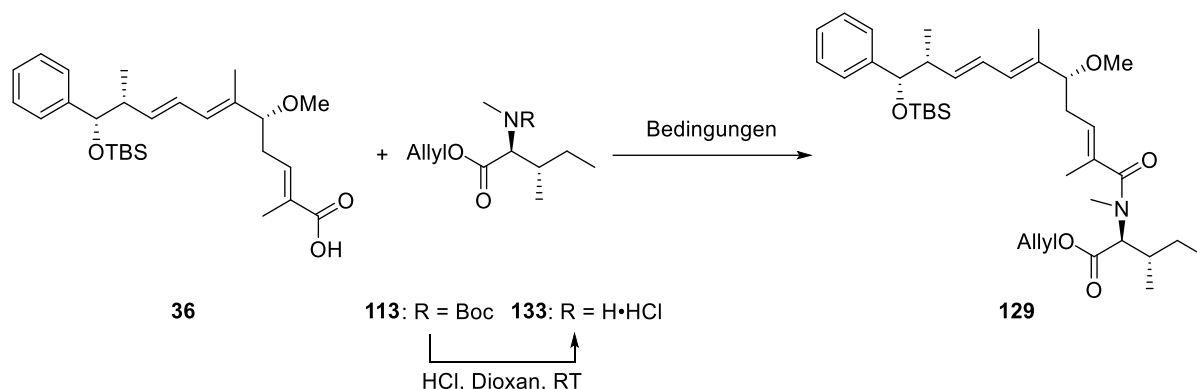


Schema 19: Synthese des neuen Dipeptids **120** sowie des neuen Hydroxyvalin-Fragmentes **121**.

2.5.2.2 Kupplungen der Fragmente

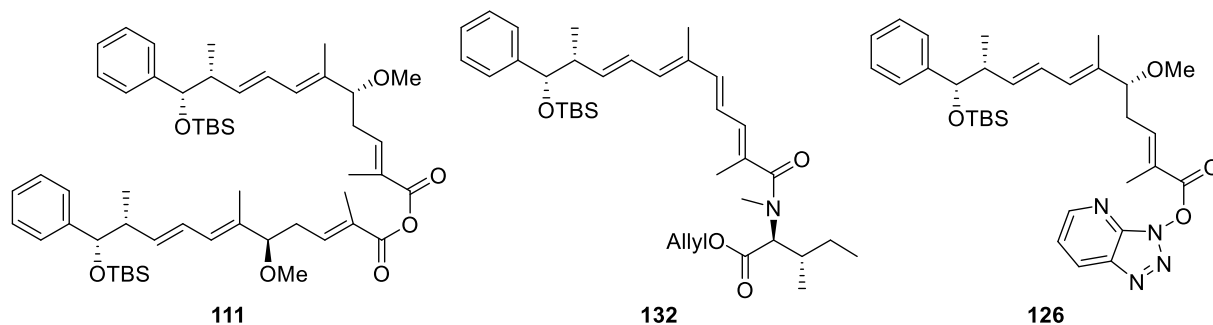
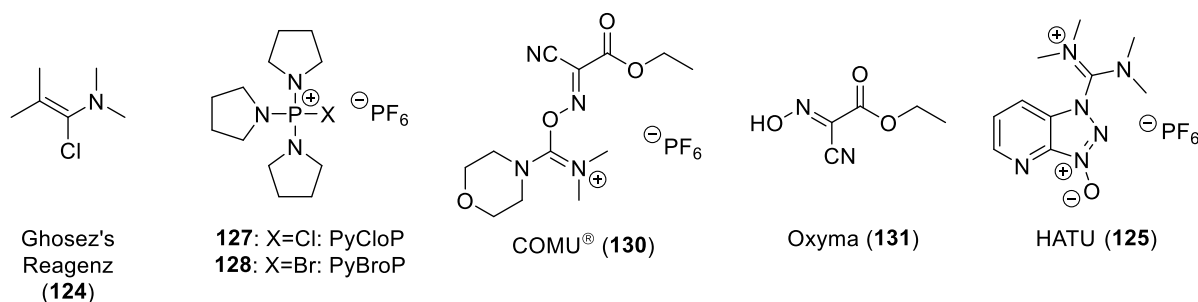
Nach erfolgreicher Synthese der neuen Aminosäure- und Peptidfragmente, sollten nun mögliche Kupplungsreaktionen mit Nordfragment **36** untersucht werden. Begonnen werden sollte hierbei mit Studien unter Nutzung von Isoleucin-Fragment **113**, da dieses zum einen schnell zugänglich und zum anderen sterisch am wenigsten gehindert ist. Es wurden verschiedene Peptidkupplungsreagenzien getestet (vgl. Tabelle 2). Begonnen wurde mit Ghosez's Reagenz (**124**)^[83], welches die Carbonsäure über die Bildung eines Säurechlorides aktivieren sollte. Unter diesen Bedingungen konnte jedoch kein

Umsatz von Nordfragment **36** beobachtet werden. An dieser Stelle soll noch erwähnt werden, dass in anderen Totalsynthesen der Nannocystine eine erfolgreiche Amidkupplung mithilfe von Ghosez's Reagenz (**124**) durchgeführt werden konnte (vgl. Abschnitt 2.3.2). Anschließend sollten die klassischen Kupplungsreagenzien DCC^[84], EDC·HCl^[85] und HATU (**125**)^[86] getestet werden. Mit EDC·HCl war unter den gewählten Bedingungen jedoch kein Umsatz des Nordfragmentes zu beobachten. Mit DCC und HATU konnte die Bildung des gewünschten Produktes jeweils in niedrigen Ausbeuten beobachtet werden. Im Fall von DCC wurde zudem die Bildung eines symmetrischen Anhydrids vom Nordfragment (vgl. **111**) beobachtet. In einem weiteren Ansatz wurde hierbei beobachtet, dass dieses auch nach mehreren Tagen nicht weiter umgesetzt wurde. Bei Verwendung von HATU (**125**) wurde zusätzlich Aktivester **126** in 43%, also mit höherer Ausbeute als das gewünschte Produkt, isoliert. In diesem Fall wurde nicht mehr untersucht, ob eine längere Reaktionszeit die Ausbeute des Produktes erhöhen könnte. Für die Kupplung von *N*-methylierten Aminosäuren wurden von Coste die Halogenophosphonium Reagenzien PyCloP (**127**) und PyBroP (**128**) als vorteilhaft beschrieben,^[87,68] welche an dieser Stelle ebenfalls getestet werden sollten. Mit beiden Reagenzien konnte das gewünschte Produkt **129** in geringen bis moderaten Mengen isoliert werden. Darüber hinaus wurde in beiden Fällen jedoch auch die Bildung des symmetrischen Anhydrids **111** beobachtet, welche von Coste für den Fall Boc-geschützter Aminosäuren ebenfalls beobachtet wurde^[88]. Des Weiteren wurde eine Kombination aus COMU[®] (**130**)^[82] und Oxyma (**131**)^[81] von Tulla-Puche und Albericio^[89] erfolgreich für die Kupplung von *N*-methylierten Aminosäuren eingesetzt. Beide Reagenzien sollten ebenfalls für die betrachtete Kupplung untersucht werden. Mit Oxyma (**131**) wurde die *bis dato* beste Ausbeute von 47% des gewünschten Produktes erhalten. Eine weitere Steigerung der Ausbeute auf einen guten Wert von 71% konnte durch den Einsatz von COMU[®] (**130**) in Kombination mit Diisopropylethylamin in *N,N*-Dimethylformamid erzielt werden (vgl. Eintrag 5, Tabelle 2). In Spuren wurde zudem eine Eliminierung des Methylethers an C7 beobachtet (vgl. **132**).

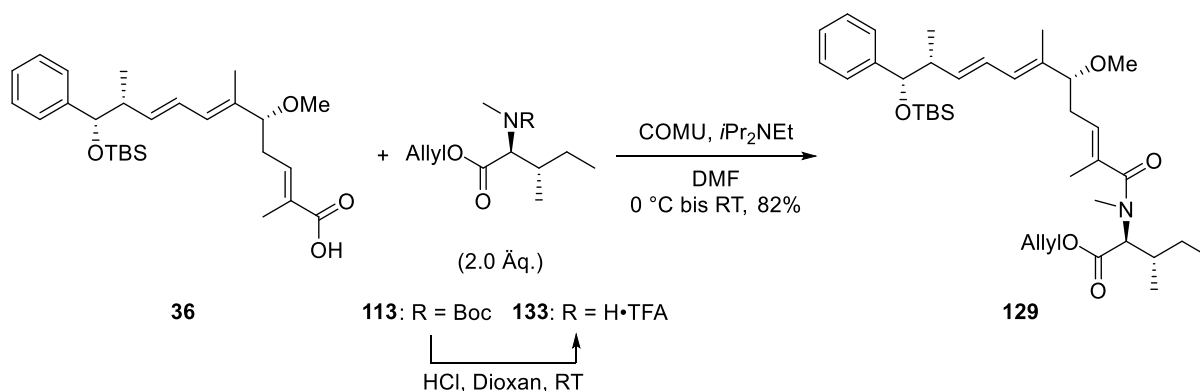
Tabelle 2: Versuche zur Kupplung von Nordfragment **36** mit Isoleucin-Fragment **113**.


| # | Bedingungen ^{a)} | Ausbeute 129 | Andere Produkte |
|-----------------|---|---------------------|---------------------|
| 1 ^{b)} | Ghosez's Reagenz , <i>i</i> Pr ₂ NEt, CH ₂ Cl ₂ | / ^{c)} | / |
| 2 | DCC , DMAP, CH ₂ Cl ₂ | 28% | 111 (25%) |
| 3 | PyBroP , <i>i</i> Pr ₂ NEt, CH ₂ Cl ₂ | 19% | 111 (30%) |
| 4 | PyCloP , <i>i</i> Pr ₂ NEt, CH ₂ Cl ₂ | 41% | 111 (30%) |
| 5 | COMU[®] , <i>i</i> Pr ₂ NEt, DMF | 71% | 132 (Spuren) |
| 6 | Oxyrna , DIC, <i>i</i> Pr ₂ NEt, CH ₂ Cl ₂ | 47% | / |
| 7 | EDC·HCl , DMAP, CH ₂ Cl ₂ | / ^{c)} | / |
| 8 | HATU , <i>i</i> Pr ₂ NEt, CH ₂ Cl ₂ | 26% | 126 (43%) |

a) Alle Reaktionen wurden in einem Maßstab von 25.6 µmol (11.7 mg) **36** mit 1.2 Äq. **113** durchgeführt. Alle Reaktionen wurden unter Argonatmosphäre bei RT für 24 h gerührt. b) Es wurden 43.2 µmol (19.8 mg) **36** und nur 1.0 Äq. **113** verwendet. c) Es wurde kein Umsatz von Nordfragment **36** beobachtet.

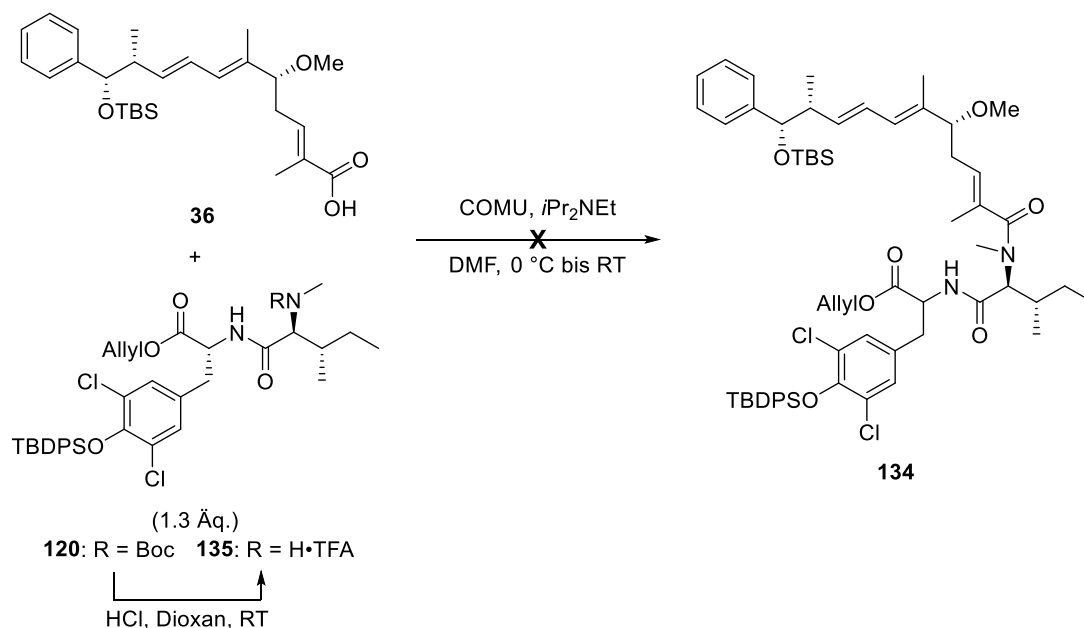

Abbildung 12: Für die versuchte Peptidkupplung zwischen Nordfragment **36** und **113** getestete Reagenzien und beobachtete Nebenprodukte.

Es konnte in weiteren Untersuchungen gezeigt werden, dass die Ausbeute auch in größeren Ansätzen vergleichbar blieb, hier jedoch ein Einsatz von zwei Äquivalenten Isoleucin-Fragment **113** notwendig war. Außerdem wurde bei größeren Ansätzen auch teilweise die Bildung von Eliminierungsprodukt **132** beobachtet, welches jedoch die Ausbeute des gewünschten Produktes nicht in nennenswerter Weise minderte.



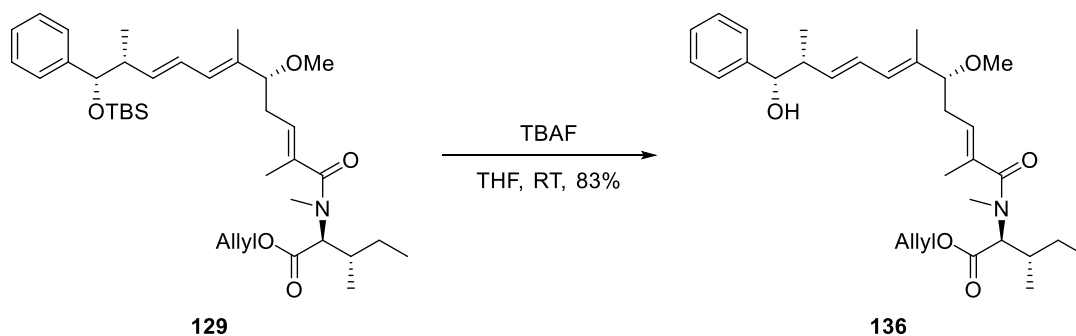
Schema 20: Optimierte Bedingungen für die Kupplung von Nordfragment **36** und Isoleucin-Fragment **113**.

Unter den etablierten Bedingungen wurde auch eine potentielle Kupplung von Nordfragment **36** mit Dipeptid **120** untersucht, um potentiell einen schnellen Zugang zu Nannocystin Ax (**25**) zu erhalten. Bei Anwenden der zuvor geeigneten Bedingungen wurde in diesem Fall jedoch nicht das gewünschte Produkt **134** erhalten. Es wurde die Bildung verschiedener Produkte beobachtet, von denen eins das symmetrische Anhydrid **111** war. Die weiteren Nebenprodukte konnten nicht identifiziert werden. Da die Aktivierung der Carbonsäure sich beim Wechsel der Amin-Komponente nicht ändert, wurde hier davon ausgegangen, dass Dipeptid **120** im Vergleich zu Isoleucin-Fragment **113** durch konformative Effekte sterisch zu stark gehindert ist, um erfolgreich eine Amidkupplung einzugehen. Aus diesem Grund sollte im Folgenden untersucht werden, ob die Installation eines Dipeptides aus Hydroxyvalin- und Tyrosin-Fragment etabliert werden kann.



Schema 21: Versuchte Kupplung zwischen Nordfragment **36** und Dipeptid **120**.

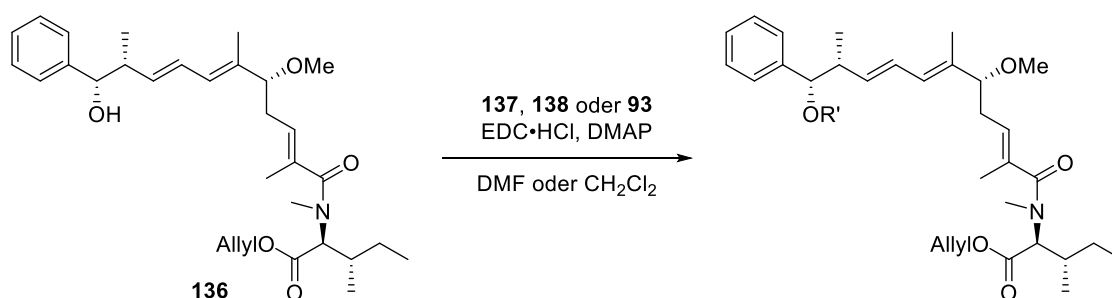
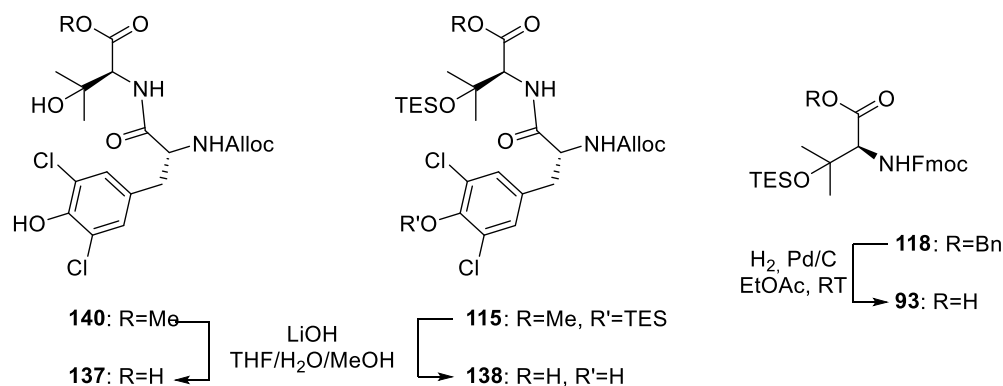
Um eine mögliche Veresterung des Alkohols an C1 zu untersuchen, musste dieser zunächst freigesetzt werden. Der TBS-Ether wurde hierfür mithilfe von Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) gespalten, welches mit guter Ausbeute Alkohol **136** lieferte.



Schema 22: Spaltung von TBS-Ether **129**.

An dieser Stelle wurden Veresterungen mit drei verschiedenen Carbonsäuren untersucht. Zunächst wurde eine mögliche Veresterung mit Dipeptid **137** getestet, wobei EDC·HCl und DMAP zur Aktivierung der Carbonsäure verwendet wurden. Hierbei wurde jedoch keine Produktbildung beobachtet, aber eine Eliminierung des tertiären Alkohols zum korrespondierenden tetrasubstituierten Olefin. Aus diesem Grund sollte ebenso Dipeptid **138** getestet werden, welches am tertiären Alkohol als TES-Ether geschützt wurde. Bei der Verseifung von Dipeptid **115** blieb die TES-Gruppe am tertiären Alkohol stabil, die am Phenol wurde gespalten, was allerdings nicht als Problem für die zu testende Veresterung angesehen wurde. Parallel zum Dipeptid sollte auch Hydroxyvalin-Fragment **93** getestet werden, welches ebenfalls als TES-Ether eingesetzt wurde. Unter den betrachteten Kupplungsbedingungen zeigte sich auch für das TES-geschützte Dipeptid **138** wieder eine Eliminierung des tertiären Alkohols, wie sie zuvor beobachtet wurde. Auch hier wurde

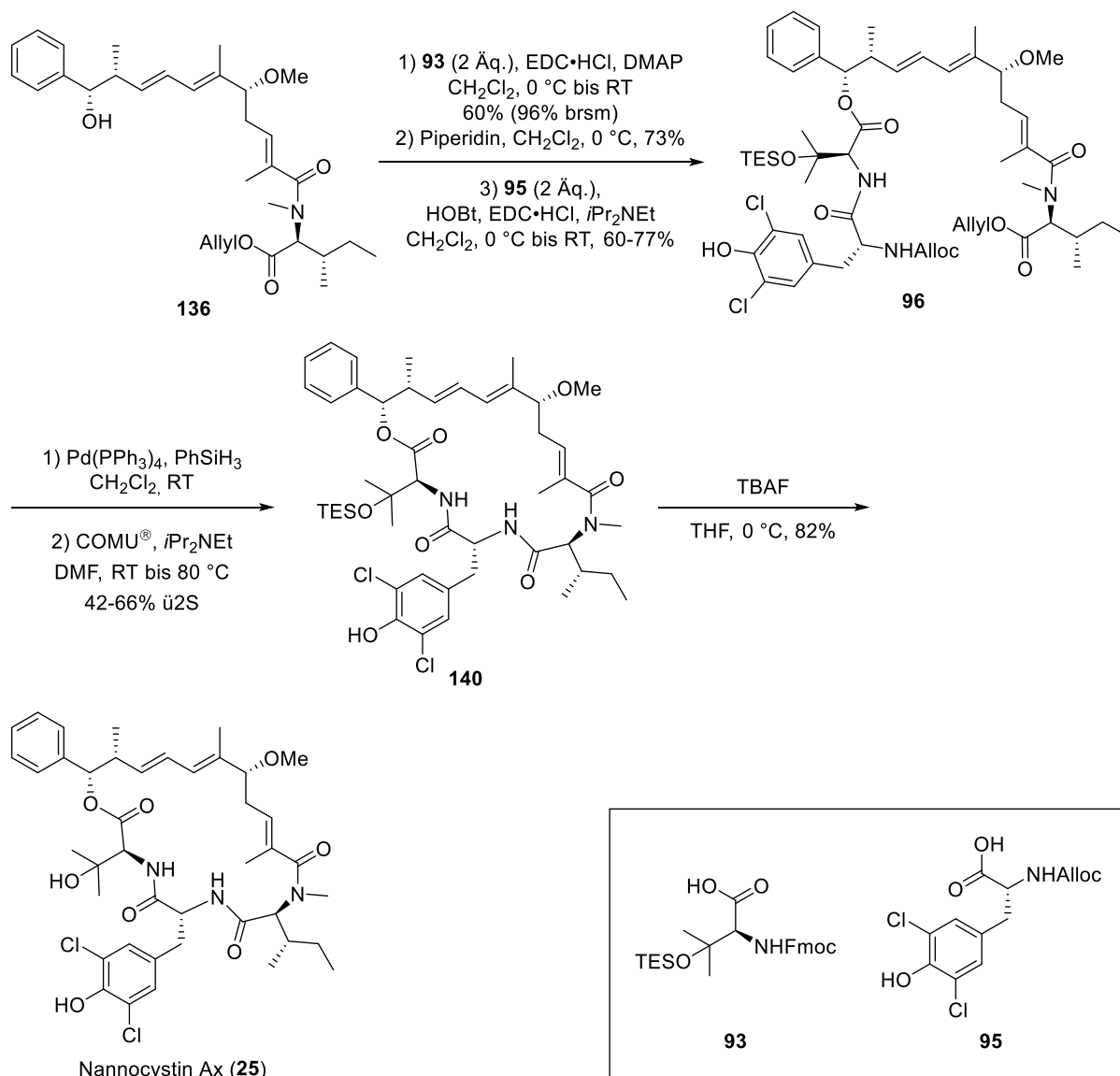
keine Produktbildung beobachtet. Anders hingegen verhielt es sich mit Hydroxyvalin-Fragment **93**, welches unter den gewählten Bedingungen zum gewünschten Ester **139** umgesetzt werden konnte.



Schema 23: Getestete Veresterungen von Alkohol **136** mit den Dipeptiden **137** und **138** und Hydroxyvalin-Fragment **93**.

Die Veresterung zwischen Alkohol **136** und Hydroxyvalin-Fragment **93** konnte auch durch den Einsatz von zwei Äquivalenten Carbonsäure **93** nicht zum vollständigen Umsatz des Alkohols optimiert werden, die beste erzielte Ausbeute betrug 60 %, wobei jedoch 38% von Alkohol **136** reisoliert werden konnten. Darüber hinaus ist zu erwähnen, dass trotz der Schützung des tertiären Alkohols als Nebenprodukt in größeren Ansätzen das korrespondierende β -Lacton zu **93** in geringen Mengen beobachtet wurde. Die Bildung dieses Produktes wurde auch von Hu und He beschrieben, wenn der nicht geschützte Alkohol unter Steglich-Bedingungen umgesetzt wurde^[55]. Ein Versuch, die Veresterung unter Yamaguchi-Bedingungen^[90] durchzuführen, führte nicht zum gewünschten Produkt. Es wurde stattdessen eine Veresterung des Alkohols an C1 mit dem Yamaguchi-Reagenz beobachtet, obwohl dieses vor Zugabe des Alkohols für eine Stunde mit Carbonsäure **93** gerührt wurde. Da an dieser Stelle nur Hydroxyvalin-Fragment **93**, nicht aber die Dipeptide **137** und **138** erfolgreich mit Alkohol **136** verestert werden konnten, wurde beschlossen, Tyrosin-Fragment **95** separat zu installieren. Dazu wurde zunächst die Fmoc-Schutzgruppe entfernt und anschließend die gewünschte Peptidkupplung mit HOBt, EDC·HCl und Diisopropylethylamin durchgeführt. Letzteres gelang mit guter Ausbeute, welche jedoch nicht immer reproduzierbar war. Zudem wurde teilweise die Bildung von Diastereomeren (*dr* ca. 2:1) beobachtet. Ausbeute und Diastereoselektivität könnten durch Variation der Kupplungsreagenzien möglicherweise verbessert werden, jedoch wurden in diesem Rahmen keine Studien dazu durchgeführt. Die anschließende Sequenz aus simultaner

Carboxyl- und Amin-Freisetzung und Macrolactamisierung mit Hilfe von COMU® (**130**) lieferte Macrocyclus **140** in moderater bis guter Ausbeute. Zudem wurde COMU® (**130**) in dieser Synthese das erste Mal für eine Macrolactamisierung eingesetzt. Anschließende Spaltung des TES-Ethers mit Tetrabutylammoniumfluorid lieferte Nannocystin Ax (**25**) in guter Ausbeute.



Schema 24: Abschluss der Synthese von Nannocystin Ax (**25**).

Ein Vergleich des ¹H-NMR Spektrums des synthetisierten Nannocystin Ax (**25**) mit dem von Hoepfner *et al.*^[39] isolierten Material zeigte eine Übereinstimmung (vgl. Abbildung 13). Ebenso deckte es sich mit den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren des von Liu *et al.*^[53] synthetisierten Nannocystin Ax (**25**) (vgl. Abschnitt 4.3.2). Darüber hinaus stimmte auch der spezifische Drehwinkel ($[\alpha]_D^{20} = -70.8$ (c 0.3, CH₃OH); Lit.: -67.4 (c 0.3, CH₃OH) mit dem von Liu^[53] gemessenen überein. Nannocystin Ax (**25**) lag in dem gemessenen NMR in DMSO-*d*₆ in einer 4:1-Mischung der Konformere vor. Ähnliche Verhältnisse zeigten sich auch in den ¹H-NMR-Spektren von Hoepfner und Liu. Dass der zweite Signalsatz dem

Vorhandensein von Konformeren zugeschrieben werden kann und es sich hierbei nicht um ein Diastereomer oder Verunreinigungen handelt, wurde bereits durch die Gruppe von Liu gezeigt^[53].

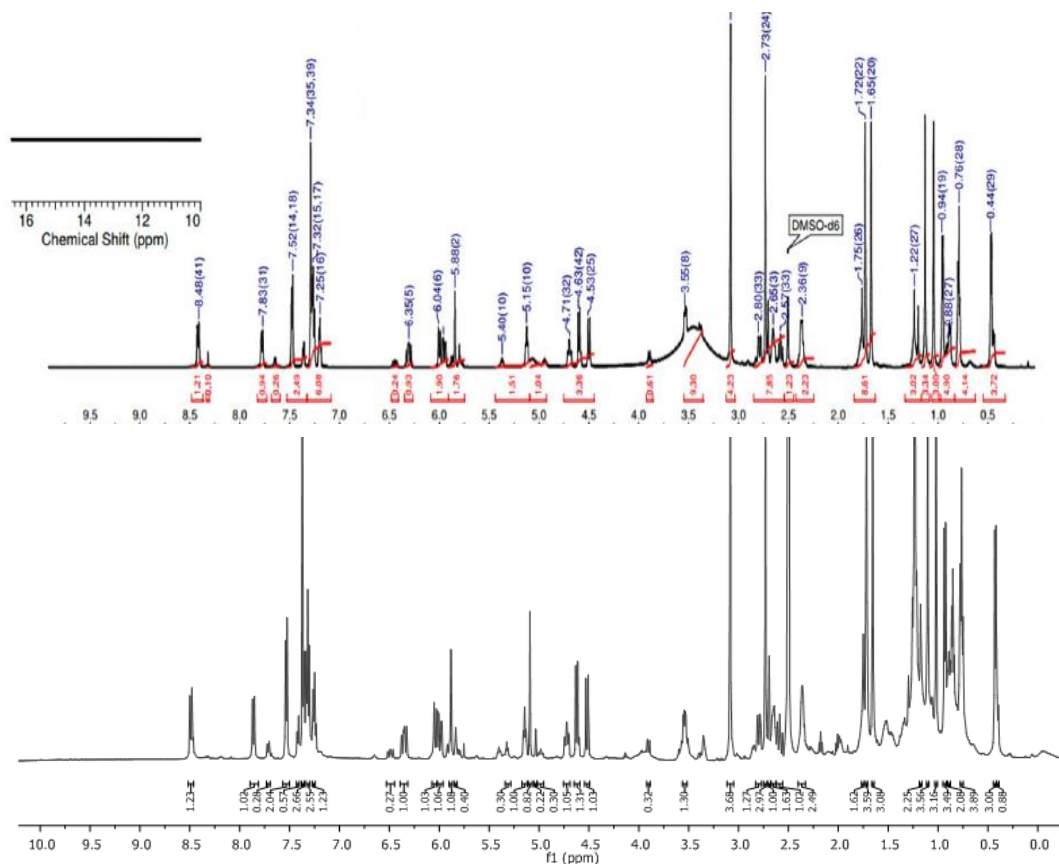


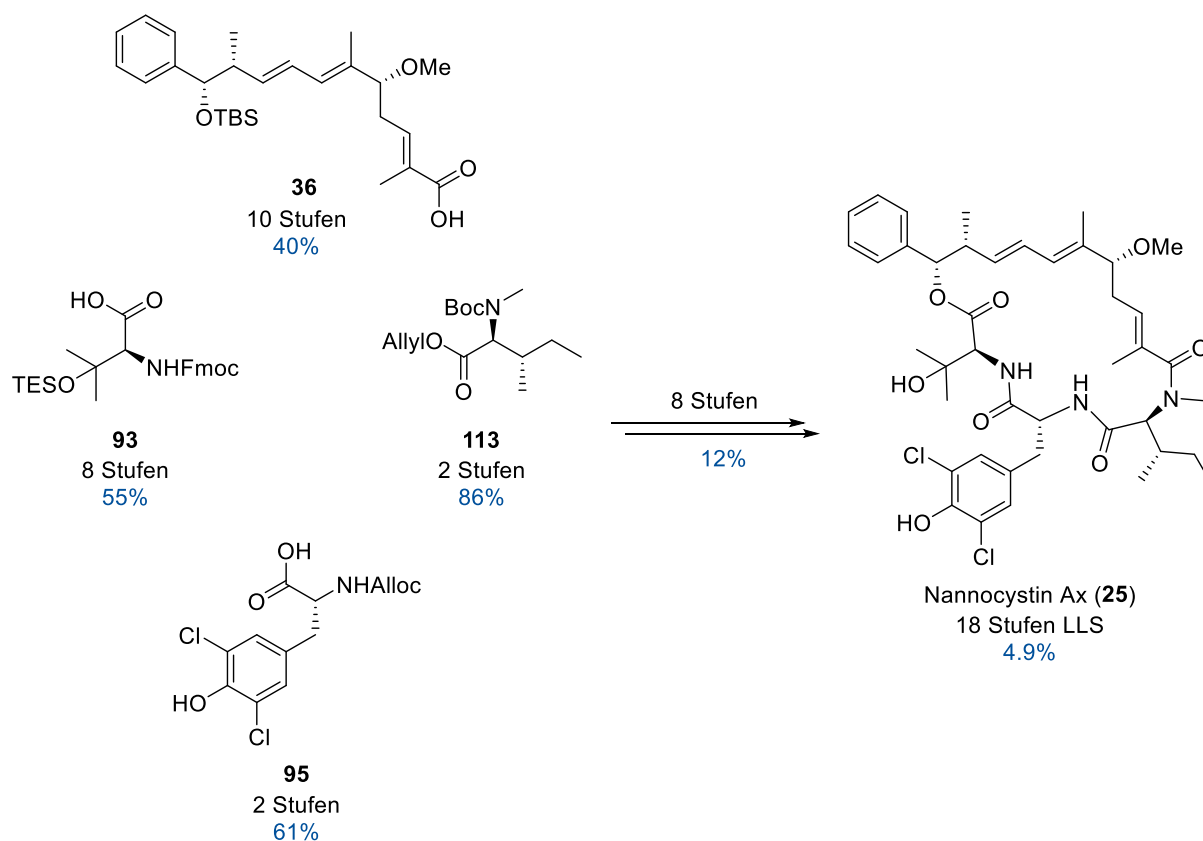
Abbildung 13: Vergleich der ¹H-NMR Spektren des synthetisierten Nannocystin Ax (**25**) (unteres Spektrum; in DMSO-*d*₆; 500 MHz) mit dem von Hoepfner *et al.* isolierten Material (oberes Spektrum; in DMSO-*d*₆; 600 MHz).

Da zum Zeitpunkt der Fertigstellung von Nannocystin Ax (**25**) bereits drei Totalsynthesen zu Nannocystin A (**26**)^[50–52] und eine zu Nannocystin Ax (**25**)^[53] veröffentlicht wurden, wurden keine Studien mehr zu einer möglichen Installation des Epoxides in Macrocyclus **25** durchgeführt. Darüber hinaus wurde von Liu *et al.* beschrieben, dass durchgeführte Studien zu einer Epoxidierung von Nannocystin Ax (**25**) unter verschiedenen Bedingungen nicht zum Erfolg führten^[54].

Eine schrittweise Installation der Aminosäurefragmente hat sich im Rahmen dieser Arbeit als geeignete Möglichkeit gezeigt, um Nannocystin Ax (**25**) totalsynthetisch darzustellen. Dieses konnte in einer längsten linearen Sequenz von 18 Stufen ausgehend von Benzaldehyd (**38**) mit einer maximalen Gesamtausbeute von 4.9% erzielt werden.

2.6 Zusammenfassung und Ausblick

Der Naturstoff Nannocystin Ax (**25**) konnte im Rahmen dieser Arbeit erfolgreich totalsynthetisch dargestellt werden. Hierbei diente eine Macrolactamisierung als Schlüsselschritt für den Ringschluss. Für die Synthese des linearen Vorläufers wurde die inhärente Struktur des Moleküls genutzt. Es erfolgte zunächst die Synthese des polyketidischen Fragmentes **36**, ausgehend von Benzaldehyd (**38**), in einer längsten linearen Sequenz von zehn Stufen und mit guter Gesamtausbeute von maximal 40%. Dabei zeigte sich die im Rahmen der eigenen Masterarbeit entwickelte Synthese für Nordfragment **36** auch im synthetisch nützlichen Maßstab als robust. Durch eine sequentielle Verknüpfung der Aminosäurefragmente **93**, **95** und **113** mit dem Nordfragment **36** konnte der Cyclisierungsvorläufer erhalten werden, welcher in drei weiteren Stufen zu Nannocystin Ax (**25**) umgesetzt wurde. Insgesamt erfolgte diese Sequenz über acht Stufen mit einer Ausbeute von 12%. Das Tyrosin- **95** und Isoleucin-Fragment **113** wurden über jeweils zwei Stufen aus kommerziell erwerblichen D-Tyrosin (**42**) bzw. *N*-Boc-L-Isoleucin (**92**) dargestellt. Hydroxyvalin-Fragment **93** wurde über acht Stufen mit sehr guter Gesamtausbeute von 55% aus D-Serin (**44**) synthetisiert.



Schema 25: Zusammenfassung der Synthese von Nannocystin Ax (**25**).

Eine erfolgreiche direkte Kupplung eines Tripeptid-Fragmentes **37** an das Ketidfragment **36** ließ sich im Rahmen dieser Arbeit nicht realisieren. Auch die Verwendung verschiedener Dipeptidfragmente zu einer möglichen Verkürzung der Synthesesequenz wurde untersucht, konnte unter den getesteten

Bedingungen jedoch nicht realisiert werden. Darüber hinaus wurde von Studien zu einer möglichen Installation des Epoxides an Macrocyclus **25** abgesehen.

Die hier beschriebene Synthese von Nannocystin Ax (**25**) stellt die zweite erfolgreiche Totalsynthese dar. Insgesamt wurden inklusive dieser Arbeit *bis dato* sieben verschiedene Totalsynthesen zu Nannocystin A (**26**)^[50,51,55,52] bzw. Nannocystin Ax (**25**)^[54,47,53,56] beschrieben (vgl. Abschnitt 2.3.2). Fünf dieser Totalsynthesen nutzen die Dien-Einheit (C3 bis C6) zur Macrocyklisierung, welche entweder über eine Ringschlussmethathese, eine Ringschlussalkinmetathese oder verschiedene Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen erfolgte. Eine Synthese einer anderen Gruppe basiert, wie die in dieser Arbeit auch, auf einer Macrolactamisierungsstrategie. In beiden Fällen erfolgt der Ringschluss zwischen verschiedenen Aminosäureresten (vgl. Abbildung 14).

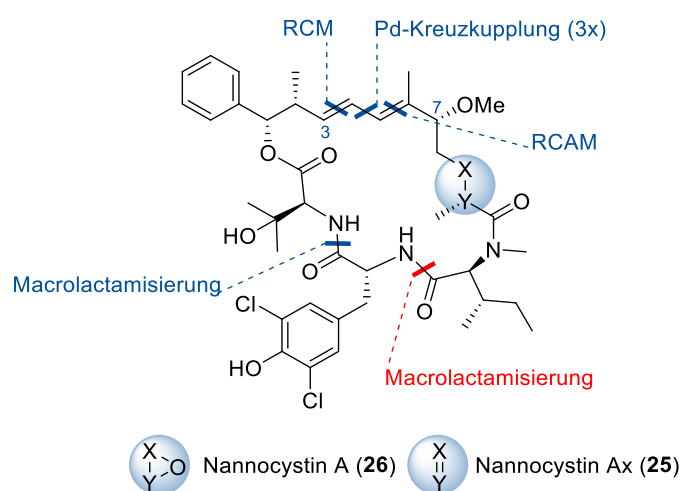


Abbildung 14: Überblick über die verwendeten Macrocyklisierungsstrategien der publizierten Totalsynthesen der Nannocystine. In blau sind die Strategien anderer Arbeitsgruppen hervorgehoben. In rot ist die Strategie dieser Arbeit gekennzeichnet.

3 Totalsynthese und Strukturrevision von Halioxepin

3.1 Zielsetzung

Im Rahmen dieser Arbeit soll ein totalsynthetischer Zugang zu dem marinen Meroditerpenoid Halioxepin (für die vorgeschlagene Struktur vgl. **141** bzw. **142**) erarbeitet werden. Dessen Isolation wurde erstmals 2011 von Tanaka *et al.*^[91] publiziert. Durch die Separation von zwei vorhandenen Stereoclustern war die Aufklärung der relativen Konfiguration erschwert, sodass zwei mögliche Vorschläge für diese gemacht wurden: $1R^*,2R^*,7S^*,10R^*,15R^*$ (abgekürzt: $7S^*,10R^*$) oder $1S^*,2S^*,7R^*,10R^*,15R^*$ (abgekürzt: $7R^*,10R^*$). 2018 publizierten Rodríguez *et al.*^[92] ebenfalls die Isolation von Halioxepin (für die vorgeschlagene Struktur vgl. **141**) zusammen mit zwei weiteren Vertretern dieser Familie: Halioxepin B (**143**) und Halioxepin C (**144**). Die Gruppe nutzte DP4^[93] und DP4+^[94] Wahrscheinlichkeiten um theoretisch simulierte NMR-Daten mit den aufgenommenen NMR-Daten zu vergleichen und postulierten anhand dieser Ergebnisse, dass die $(7R^*,10R^*)$ -Konfiguration die wahrscheinlichere der zuvor vorgeschlagenen sei. Darüber hinaus wurde für Halioxepin C (**144**) mithilfe der Mosher-Ester-Methode^[95,96] die in Abbildung 15 dargestellte absolute Konfiguration vorgeschlagen.

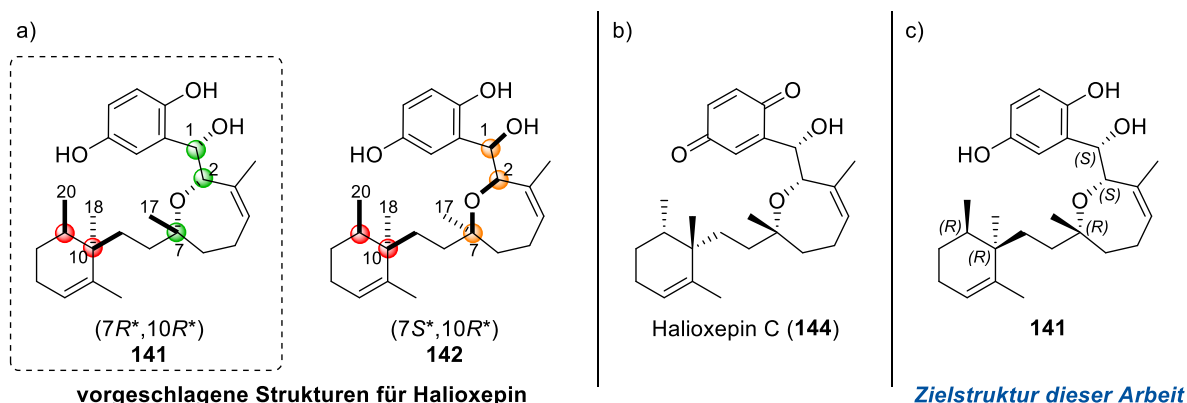


Abbildung 15: a) Vorgeschlagene relative Konfigurationen für Halioxepin (**141** bzw. **142**). Die zwei Stereocluster sind mit farbigen Kreisen hervorgehoben. Die nach Rodríguez *et al.* wahrscheinlichere Konfiguration ist mithilfe des Kastens hervorgehoben. b) Vorgeschlagene Struktur für Halioxepin C (**144**) mit absoluter Konfiguration. c) Zielstruktur dieser Arbeit mit der geplanten absoluten Konfiguration.

Basierend auf diesen Ergebnissen sollte Halioxepin mit der absoluten Konfiguration $1S,2S,7R,10R,15R$ als Zielstruktur dieser Arbeit dienen (vgl. **141**). Mithilfe der Totalsynthese soll gezeigt werden, ob die vorgeschlagene Struktur auch tatsächlich der des Naturstoffs entspricht.

3.2 Isolation und Strukturaufklärung

Das Meroditerpenoid Halioxepin wurde 2011 von Tanaka *et al.* aus dem marinen indonesischen Schwamm *Haliclona sp.* isoliert. Mithilfe von ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren, sowie COSY-, HSQC- und HMBC-Spektren und Massenspektrometrie, wurde ein Strukturvorschlag gegeben. Es wurde gezeigt, dass Halioxepin (für die vorgeschlagene Struktur vgl. **141** bzw. **142**) ein 2-substituiertes Hydrochinon, eine Tetrahydrooxepin- und eine Cyclohexen-Einheit aufweist, welche über C1- bzw. C2-Einheiten verbunden sind. Die Cyclohexen- und die Tetrahydrooxepin-Einheit beinhalten jeweils eine trisubstituierte Z-konfigurierte Doppelbindung.^[91] Insgesamt liegen fünf Stereozentren vor, wobei eines ein quarternäres Kohlenstoffatom an C10 und eines ein tertiärer Alkohol an C7 ist. Die Aufklärung der vollständigen relativen Stereochemie war für Tanaka *et al.* mithilfe der verwendeten Methoden nicht möglich, da zwei Stereocluster vorliegen, welche durch die zwei Methylen-Einheiten an C8/C9 voneinander getrennt sind. Die relative Stereochemie des Cyclohexen-Fragmentes wurde aufgrund eines beobachteten Kern-Overhauser-Effektes (NOE) zwischen H15 und Me18 als $10S^*,15S^*$ vorgeschlagen. Ebenso basiert der Vorschlag für die *syn*-Anordnung ($2S^*7R^*$) von Me17 und H2 auf einem beobachteten NOE zwischen diesen beiden. Die relative Stereochemie für das Cluster C7/C2/C1 wurde durch die Synthese von Acetonid **145** vervollständigt. Ein Vergleich möglicher Konformere von **145** mit den beobachteten NOEs führte zu dem Vorschlag einer $1S^*,2S^*,7R^*$ -Konfiguration. Die relative Konfiguration zwischen C10 und C7 konnte aufgrund der Separation durch die zwei Methyleneinheiten nicht bestimmt werden, wodurch von Tanaka zwei mögliche Vorschläge für die relative Stereochemie gegeben wurden: $1S^*,2S^*,7R^*,10R^*,15R^*$ (abgekürzt: $7R^*,10R^*$) oder $1R^*,2R^*,7S^*,10R^*,15R^*$ (abgekürzt: $7S^*,10R^*$) (vgl. Abbildung 16). Zur absoluten Stereochemie von Halioxepin wurde kein Vorschlag gemacht.^[91]

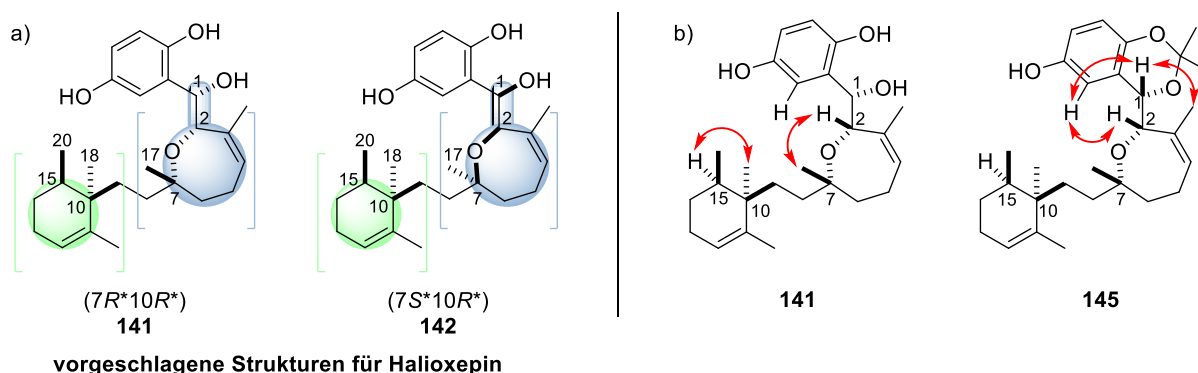


Abbildung 16: a) Von Tanaka vorgeschlagene Strukturen **141** bzw. **142** für Halioxepin. Es sind die vorgeschlagenen C7/C10-Diastereomere dargestellt und die Stereocluster hervorgehoben. b) Ausgewählte beobachtete NOEs in Halioxepin und Acetonid **145**.

2018 publizierten auch Rodríguez *et al.* die Isolation von Halioxepin aus zwei indonesischen Schwämmen des Genus *Haliclona (Reniera)*. Zudem wurden mit Halioxepin B (**143**) und Halioxepin C (**144**) zwei weitere Vertreter dieser Familie isoliert. Strukturelle Unterschiede bei

Halioxepin B (**143**) liegen in dem Vorhandensein eines tertiären Alkohols an C11 im Vergleich zum Olefin bei Halioxepin. Darüber hinaus liegt an C15 eine *gem*-Dimethylgruppe vor, während an C10 ein Proton anstelle der Methylgruppe vorhanden ist. Des Weiteren wurde vorgeschlagen, dass die relative Anordnung von C10 und C7 zueinander gegensätzlich zu Halioxepin (vgl. **141**) ist. Dieser strukturelle Unterschied wird ebenfalls für Halioxepin C (**144**) postuliert. Außerdem liegt in Halioxepin C (**144**) eine Chinon-Einheit vor. Die Konnektivitäten wurden mithilfe von Massenspektrometrie, ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren, sowie COSY-, HSQC- und HMBC-Spektren aufgeklärt. Die relativen Konfigurationen wurden zunächst für die einzelnen Stereocluster unabhängig voneinander bestimmt, wozu die *J*-basierte Konfigurationsanalyse und NOEs genutzt wurden. Für Halioxepin B (**143**) wurde die relative Konfiguration über den Vergleich der NMR-Daten mit denen ähnlicher Struktur motive abgeleitet. Um die relativen Anordnungen der beiden Stereocluster in den Halioxepinen zu bestimmen, wurden die experimentellen chemischen Verschiebungen mit theoretischen chemischen Verschiebungen verglichen, welche aus DFT-Kalkulationen erhalten wurden. Statistische Analysen der erhaltenen Werte mithilfe von DP4^[93] und DP4+^[94] Wahrscheinlichkeiten führten zu Vorschlägen für die wahrscheinlichste relative Anordnung der Stereocluster. Für Halioxepin wurde mithilfe dieser Analysen das (7*R**,10*R**)-Isomer (vgl. Verbindung **141**) vorgeschlagen, für Halioxepin B (**143**) das (7*R**,10*S**)-Isomer und für Halioxepin C (**144**) das (7*R**,10*S**)-Isomer. Darüber hinaus wurde für Halioxepin C (**144**) mithilfe der Mosher-Ester-Methode^[96,95] auch eine absolute Konfiguration vorgeschlagen, welche in Abbildung 17 dargestellt ist.^[92]

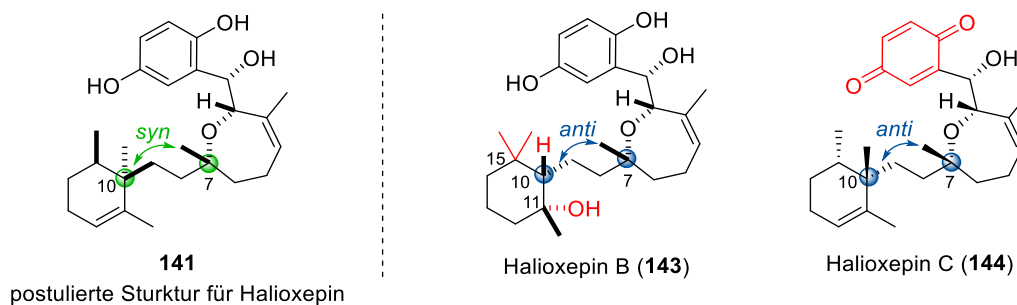


Abbildung 17: Postulierte Strukturen von Halioxepin (**141**), Halioxepin B (**143**) und Halioxepin C (**144**). Es sind die vorgeschlagenen relativen Konfigurationen für Halioxepin (**141**) und Halioxepin B (**143**) dargestellt. Für Halioxepin C (**144**) ist die vorgeschlagene absolute Konfiguration dargestellt.

Neben der Strukturaufklärung wurden von beiden Gruppen auch Tests bezüglich der biologischen Aktivitäten durchgeführt. Die Forschungsgruppe von Tanaka zeigte, dass für Halioxepin eine moderate cytotoxische Aktivität gegen die Blasenkrebszelllinie NBT-T2 vorliegt (IC_{50} 4.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Darüber hinaus konnte eine antioxidative Aktivität gegenüber 2,2-Diphenyl-1-Picryl-Hydrazyl nachgewiesen werden (IC_{50} 3.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$).^[91] Rodríguez *et al.* untersuchten alle drei isolierten Naturstoffe in ihrer Aktivität gegenüber vier verschiedenen Krebszelllinien: Es wurden die Lungenkrebszelllinie A-549, die Brustkrebszelllinie MDA-MB-231, das Adenokarzinom des Pankreas

PSN-1 und die Darmkrebszelllinie HAT-29 getestet (vgl. Tabelle 3).^[92] Die höchsten Aktivitäten wurden hierbei für Halioxepin C beobachtet, welche im moderaten Bereich einzuordnen sind, aber nicht spezifisch gegen eine Zelllinie.

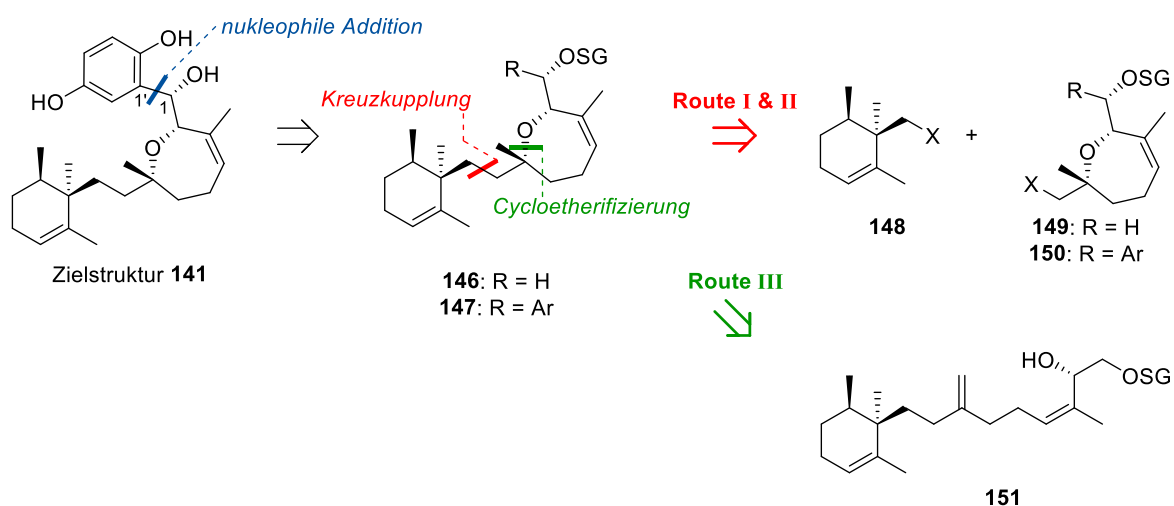
Tabelle 3: Von Rodríguez et al. beobachtete GI₅₀-Werte (μM) der Halioxepine gegenüber verschiedenen Krebszelllinien.

| | A-549 | HAT-29 | MDA-MB-231 | PSN-1 |
|---|--------------|---------------|-------------------|--------------|
| Halioxepin (postulierte Struktur: 141) | 8.7 | 7.0 | 1.3 | 9.6 |
| Halioxepin B (143) | 6.7 | 8.8 | 7.6 | 8.3 |
| Halioxepin C (144) | 1.1 | 1.2 | 1.1 | 1.2 |

3.3 Retrosynthetische Analyse

Bei der Strukturaufklärung von Halioxepin konnte nicht eindeutig geklärt werden, welches die tatsächliche relative Konfiguration ist. Somit sollte ein Zugang entwickelt werden, der es ermöglichen könnte, beide Diastereomere darzustellen. Hierfür gibt es verschiedene Möglichkeiten, die im Folgenden vorgestellt werden sollen.

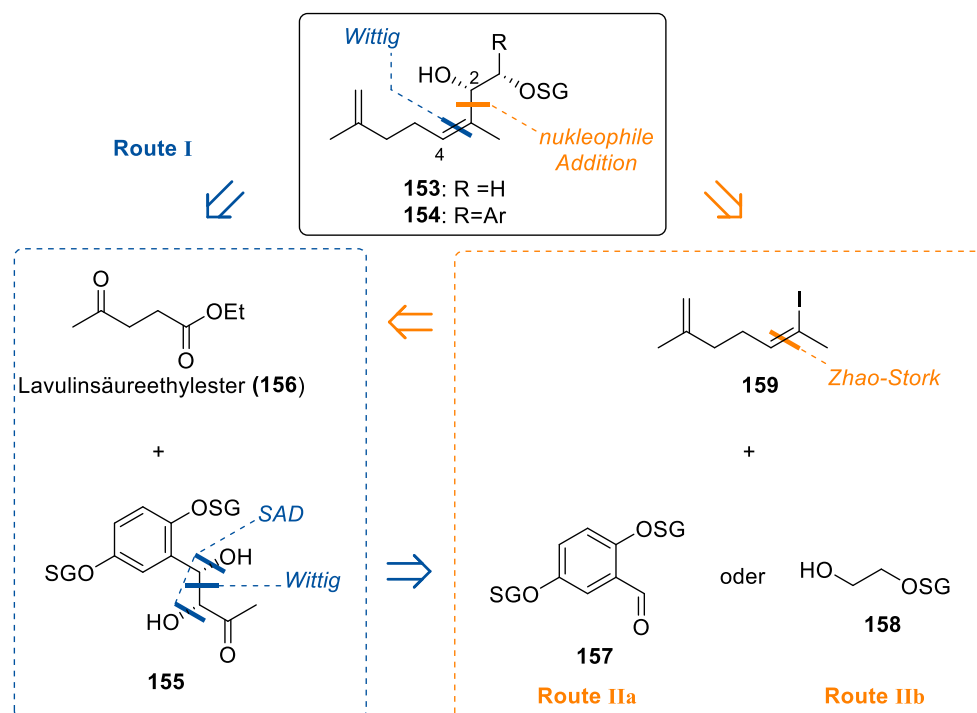
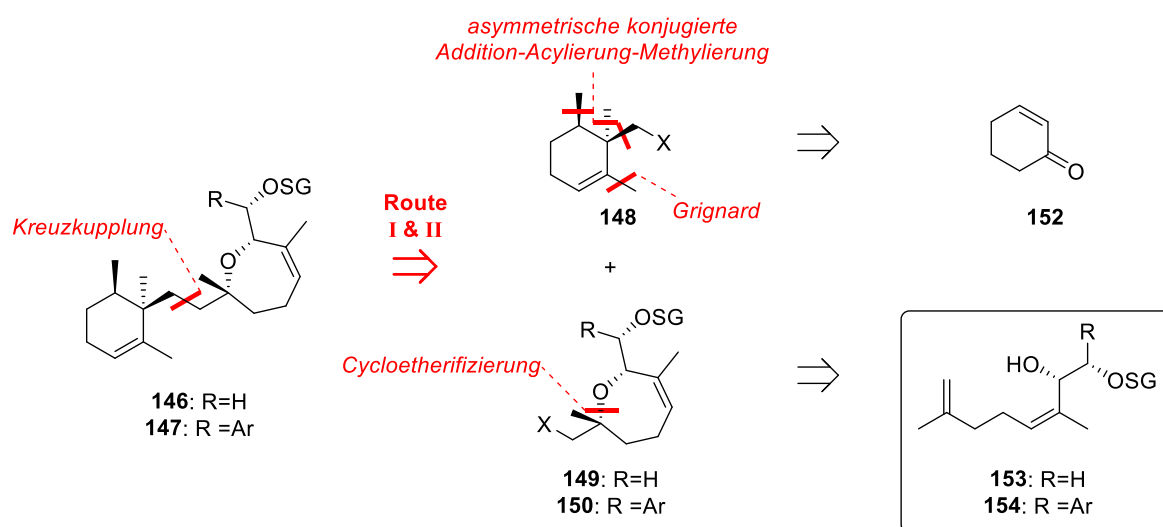
Als letzte Schritte der Synthese von Zielverbindung **141** wären verschiedene Transformationen möglich. Durch die Installation der Hydrochinon-Einheit am Ende der Synthese könnte das Stereozentrum an C1 durch das an C2 kontrolliert werden. Zudem könnten durch ein spätes Einführen des Hydrochinons mögliche Wechselwirkungen des π -Systems des Aromaten mit in der Synthese verwendeten Reagenzien vermieden werden. Es ist jedoch auch denkbar, die Hydrochinon-Einheit bereits zu Beginn der Synthese mitzubringen. Hierbei könnte ein Vorteil sein, dass sich die Stereozentren an C1 und C2 an einem kleineren Baustein selektiver aufbauen lassen.



Schema 26: Retrosynthetische Analyse für Zielstruktur **141**. Die möglichen Routen I & II (in rot hervorgehoben; mit X = I, Br oder Cl) bzw. III (in grün hervorgehoben) sind hierbei dargestellt. Die Installation des Hydrochinons könnte auch später erfolgen, in diesem Fall wäre R=Ar.

Für die Terpenoide **146** bzw. **147** würden sich wiederum verschiedene Optionen zum Aufbau ergeben. Zum einen könnte durch eine sp^3 - sp^3 -Kreuzkupplung ein Aufbau aus zwei ähnlich komplexen Fragmenten möglich sein, einem Cyclohexen-Fragment **148** und einem Oxepin-Fragment **149** bzw. **150** (vgl. Route I & II; rot hervorgehoben in Schema 26). Ein Problem könnte hier jedoch darin bestehen, dass zwei sterisch anspruchsvolle Positionen miteinander gekuppelt werden müssten und generell wenig Beispiel für erfolgreiche sp^3 - sp^3 -Kreuzkupplungen an ähnlichen Systemen bekannt sind. Dieses könnte in einem alternativen Ansatz mit einer relativ späten Cycloetherifizierung ausgehend von Alkohol **151** umgangen werden, jedoch würde die Synthese dadurch linearer (vgl. Route III; grün hervorgehoben in Schema 26).

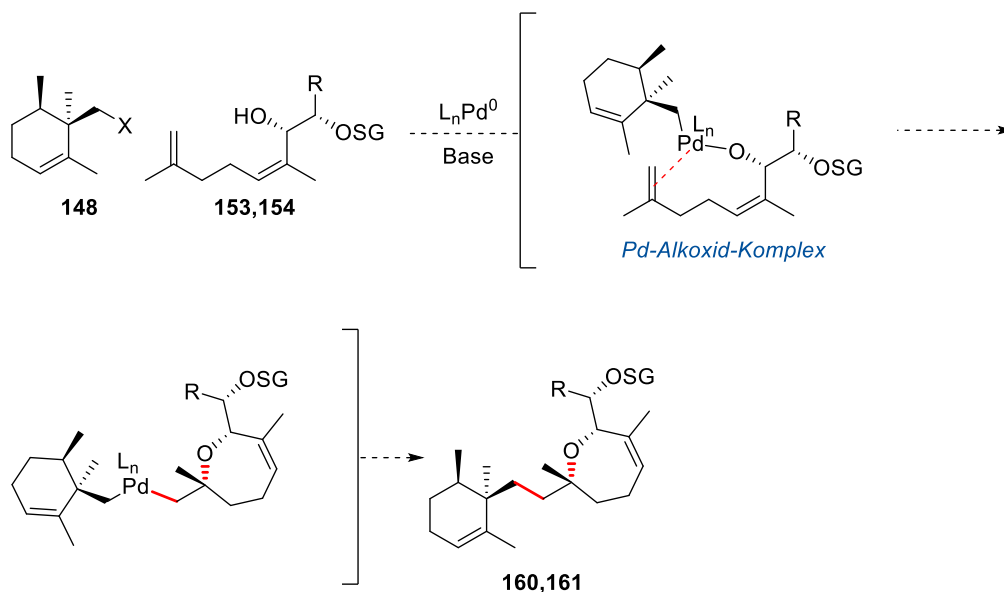
Für die retrosynthetischen Routen I und II würden zunächst ein Cyclohexen-Fragment **148** und ein Tetrahydrooxepin **149** bzw. **150** benötigt werden. Das Cyclohexen-Fragment **148** könnte auf 2-Cyclohexen-1-on (**152**) zurückgeführt werden. Die beiden Stereozentren an C10 und C15 sollten hierbei in einer literaturbekannten Sequenz aus asymmetrischer konjugierter Addition mit anschließender Acylierung und Methylierung^[97-99] erhalten werden. Das Methyl-substituierte Olefin sollte aus dem Keton durch aufeinanderfolgende Grignard-Addition und Eliminierung generiert werden. Für Tetrahydrooxepin-Fragment **149** bzw. **150** sollte eine (asymmetrische) Cycloetherifizierung als ein Schlüsselschritt dienen. Der lineare Vorläufer **153** bzw. **154** hierfür kann auf verschiedenen Wegen dargestellt werden, welches im Folgenden näher betrachtet werden soll.



Schema 27: Retrosynthetische Analyse von **146** bzw. **147** nach Route I und II.

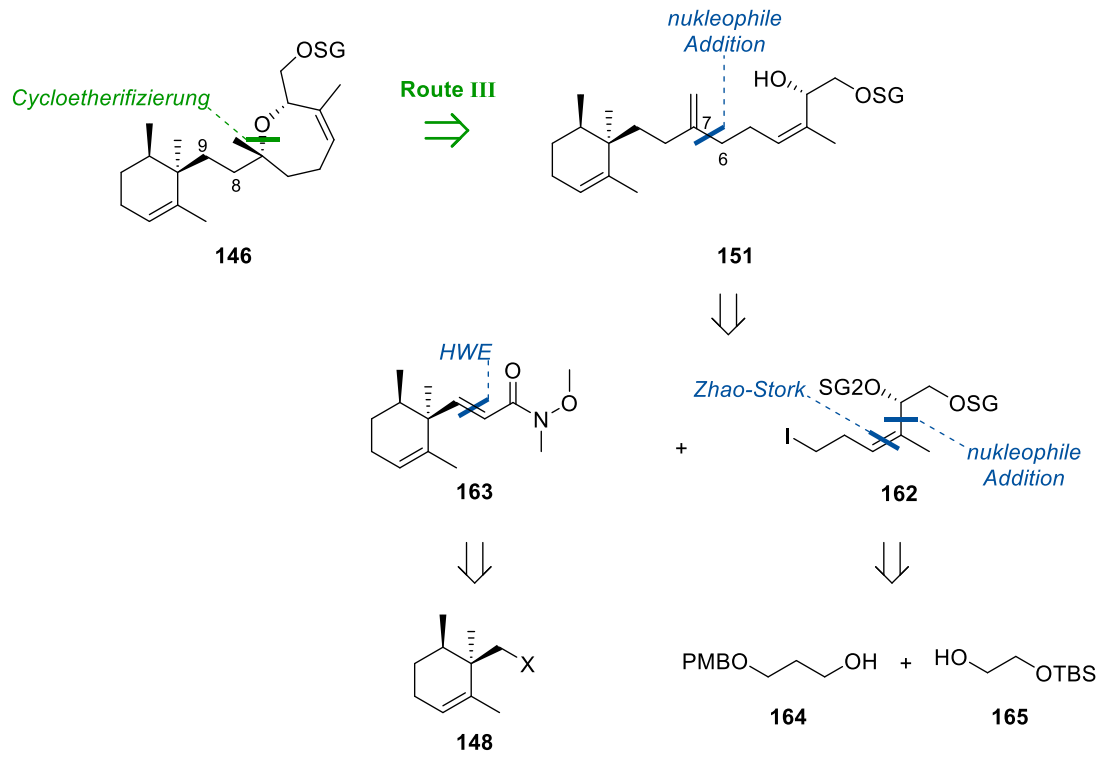
Für den Aufbau des C2-C4-Segmentes mit dem trisubstituierten Z-Olefin und einer Hydroxyfunktion in der allylischen Position sollen zwei mögliche retrosynthetische Ansätze beschrieben werden. Das trisubstituierte Z-Olefin könnte zum einen über eine Wittig-Reaktion aufgebaut werden (Route I in Schema 27), welches auf Keton **155** und Lavulinsäureethylester (**156**) zurückführen würde. Keton **155** könnte wiederum durch eine Sequenz aus HWE-Reaktion und asymmetrischer Sharpless-Dihydroxylierung (SAD) aus Aldehyd **157** zugänglich sein. Die dabei erhaltenen Hydroxyfunktionen könnten hierbei beide direkt mit der benötigten Konfiguration installiert werden, müssten jedoch durch den Einsatz verschiedener Schutzgruppen differenziert werden, welches Schwierigkeiten bereiten könnte. Es wäre aus diesem Grund auch ein weiterer Ansatz denkbar, bei dem eine Differenzierung nur zwischen einem primären Alkohol und einem sekundären benzyllischen Alkohol erfolgen müsste. Hierfür könnte Aldehyd **157** ebenfalls als Startbaustein genutzt werden, welcher in das korrespondierende *exo*-Olefin überführt und in eine asymmetrische Dihydroxylierung eingesetzt werden könnte. Das Diol könnte dann selektiv geschützt werden. Das C2-C4-Segment würde über eine Sequenz aus Zhao-Stork-Olefinierung und nukleophiler Addition dargestellt werden können (vgl. Route II; orange hervorgehoben in Schema 27). In beiden zuvor beschriebenen Ansätzen würde die Hydrochinon-Einheit bereits mitgebracht werden, jedoch könnte diese auch am Ende der Synthese installiert werden, wofür eine Verwendung von Ethylenglykol (**158**) in Route II notwendig wäre. Ein Vorteil hierbei wäre, dass sich die Sauerstofffunktionalitäten an C1 und C2 leicht differenzieren lassen würden.^[100] Das Stereozentrum an C1 müsste jedoch am Ende der Synthese noch aufgebaut werden.

Darüber hinaus wäre es auch vorstellbar den retrosynthetischen Ansatz I und II weiter zu verkürzen, indem die Cycloetherifizierung in einer Tandem-Sequenz mit der Kreuzkupplung verbunden werden würde. Hierzu hat vor allem die Forschungsgruppe von Wolfe^[101–104] Studien durchgeführt. In ihren Arbeiten wird ein Aryl- oder Alkenyl-Halogenid mit einem Alken, welches ein anhängendes Heteroatom beinhaltet, unter Palladium-Katalyse umgesetzt. Es werden in einem Schritt zwei neue Bindungen und bis zu zwei neue Stereozentren aufgebaut. Mechanistisch wird dabei in den meisten Fällen ein *syn*-Heteropalladierungsweg vorgeschlagen, wobei zunächst eine oxidative Insertion des Palladiums in die Alkenyl-/Aryl-Halogen Bindung erfolgt. Daraufhin bildet sich mit einer Base und dem Heteroatom-tragenden Alken ein Palladiumalkoxid-Komplex aus. Nach einer migratorischen Insertion des Alkens in die Palladium-Heteroatom-Bindung gefolgt von einer reduktiven Eliminierung wird der gewünschte Heterocyclus erhalten. Dieses Konzept sollte auch auf die hier vorliegenden Substrate übertragen werden (vgl. Schema 28). Beispiele für Alkyl-Halogenide und die Bildung von sieben-gliedrigen Cyclen sind in der Literatur jedoch nicht bekannt.



Schema 28: Mögliche Palladium-katalysierte Alken Carboalkoxylierung mit Halogenid **148** und Cyclisierungsvorläufer **153** bzw. **154**. In rot sind die neu geknüpften Bindungen hervorgehoben.

Es soll noch ein weiterer retrosynthetischer Ansatz betrachtet werden, da die zuvor beschriebenen Routen I und II gewissen Risiken bergen. Hierbei könnte die C8/C9-Bindung bereits zu einem früheren Zeitpunkt der Synthese aufgebaut werden. Tetrahydrooxepin **146** könnte durch eine (asymmetrische) Cycloetherifizierung erhalten werden, welche auf den linearen Vorläufer **151** zurückführt. Eine weitere Zerlegung sollte dann an der C6/C7-Bindung erfolgen. Diese könnte durch eine nukleophile Addition eines zu **162** korrespondierenden Metallorganyls an Weinreb-Amid **163** erfolgen. Die C8/C9-Bindung könnte über eine Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung aufgebaut werden. Ein Unterschied zu den bisherigen betrachteten Retrosynthesen würde somit darin liegen, dass an C9 nun ein sp^2 -Zentrum vorliegen würde, im Gegensatz zu sp^3 -Zentren in den Routen I und II. Insgesamt könnte das Cyclohexen-Fragment auf den gleichen Vorläufer wie in den anderen Retrosynthesen zurückgeführt werden. Das für die Fragmentkupplung benötigte Iodid **162** könnte über eine Sequenz aus Zhao-Stork-Olefinierung und nukleophiler Addition aus *mono*-geschütztem Propandiol **164** und Ethylenglykol **165** zugänglich sein.



Schema 29: Retrosynthetische Analyse von **146** nach Route III.

3.4 Studien zur Synthese von Halioxepin

3.4.1 Synthetische Studien zu Route I

Zunächst wurde der retrosynthetische Ansatz I untersucht. Hierbei ist zunächst zu erwähnen, dass zu Beginn der synthetischen Arbeiten lediglich die Ergebnisse von Tanaka publiziert worden waren, wodurch die Ergebnisse der Mosher-Ester für Halioxepin C (**144**) von Rodríguez^[92] (vgl. Abschnitt 3.2) noch nicht bekannt waren. Aus diesem Grund musste für die absolute Konfiguration an C1 und C2 eine Option festgelegt werden, wobei zunächst jeweils die (*R*)-Konfiguration gewählt wurde. In der Literatur sind kaum Cycloetherifizierungen zur Darstellung von mittelgroßen Ringen beschrieben und zudem sind nur sehr wenige Studien zu asymmetrischen Varianten bekannt. Aus diesem Grund sollte zunächst an einem schneller zugänglichen Testsystem untersucht werden, ob eine durch chirale Halogenkomplexe initiierte Cycloetherifizierung möglich ist, oder ob es zu Nebenreaktionen durch die Anwesenheit des trisubstituierten Olefins kommt. Für das Testsystem sollte anstelle des Hydrochinons zunächst ein Phenylrest installiert werden.

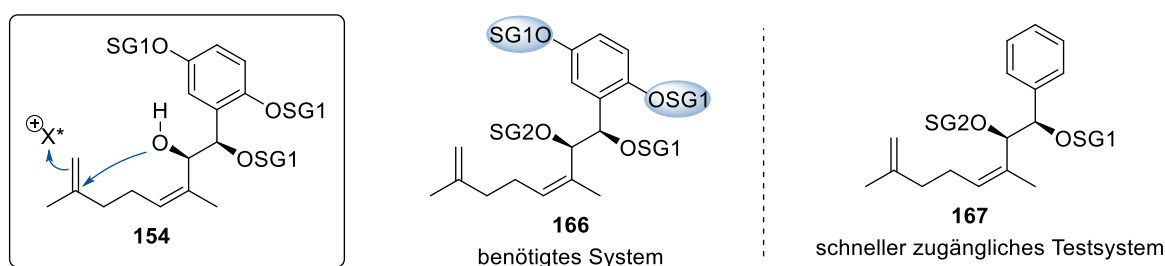
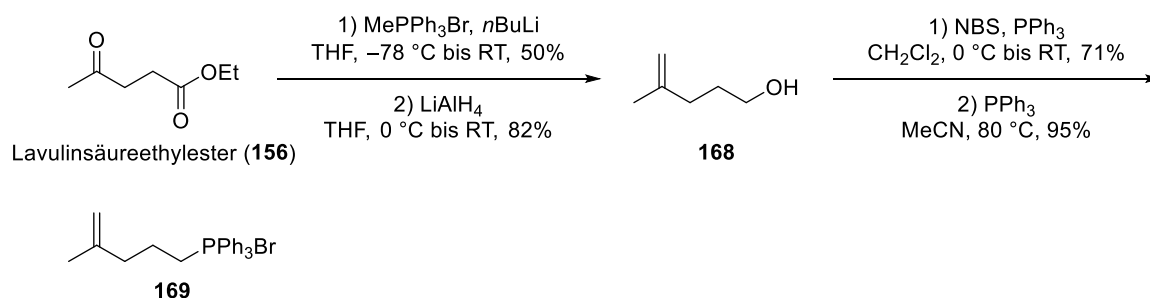


Abbildung 18: Darstellung der geplanten Cycloetherifizierung als ein Schlüsselschritt der Synthese und Vergleich von tatsächlich benötigtem System **166** mit dem zunächst untersuchten schneller zugänglichen Testsystem **167**.

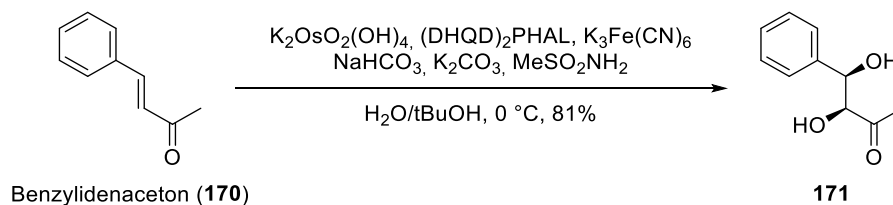
Die Synthese des Testsystems geht von Lavulinsäureethylester (**156**) aus, welcher zunächst in einer literaturbekannten Sequenz aus Wittig-Olefinierung und Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zu Alkohol **168** umgesetzt wurde.^[105] Dieser wurde anschließend in einer Appel-Reaktion^[106] in das korrespondierende Bromid überführt^[107], welches im Anschluss zu Phosphoniumsalz **169** umgesetzt wurde.



Schema 30: Synthese von Phosphoniumsalz **169**.

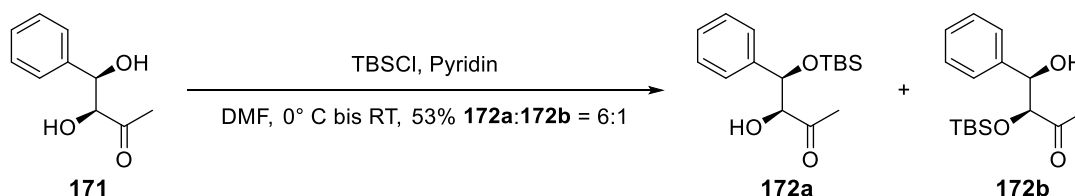
Der zweite Reaktionspartner für die geplante Wittig-Reaktion zum Aufbau des trisubstituierten Z-Olefins sollte ausgehend von Benzylidenacetone (**170**) erfolgen. Dieses wird zunächst in einer

asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierung^[108] zu Diol **171** umgesetzt, wobei nach einem modifizierten Protokoll gearbeitet wurde, da mit diesem von Brückner^[109] für α,β -ungesättigte Ketone bessere Ausbeuten und sehr gute Enantioselektivitäten erzielt werden konnten. Hierbei wurden größere Mengen der Reagenzien im Vergleich zum Standardprotokoll eingesetzt, um den Umsatz zu verbessern.



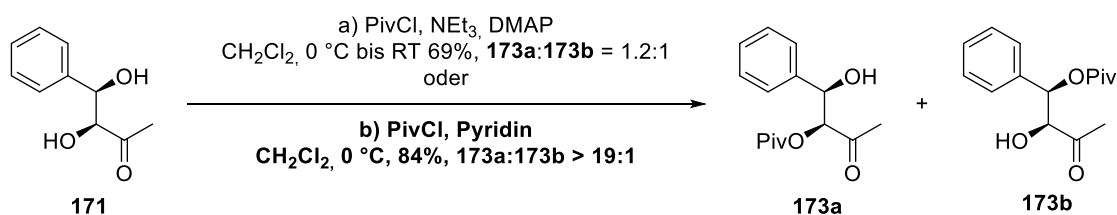
Schema 31: Modifizierte Sharpless-Dihydroxylierung von Diol **171**.

Anschließend sollte eine selektive Schützung einer der beiden Hydroxyfunktionalitäten erfolgen. Hierfür wurde zunächst auf ein literaturbekanntes Beispiel zurückgegriffen, bei welchem anstelle des Methylketons in Diol **171** ein Ethylester installiert war. An diesem Substrat war es Ghosh *et al.* möglich, den benzylichen Alkohol mit einer Ausbeute von 51 % als TBS-Ether zu schützen.^[110] Beim Anwenden der Reaktionsbedingungen auf Diol **171** wurde TBS-Ether **172** als 6:1-Mischung der der Regioisomere erhalten. In größerem Anteil wurde hierbei das an der benzylichen Position geschützte Isomer **172a** erhalten, welches sich nur teilweise säulenchromatographisch trennen ließ. Zusätzlich wurde das doppelt geschützte Produkt erhalten.



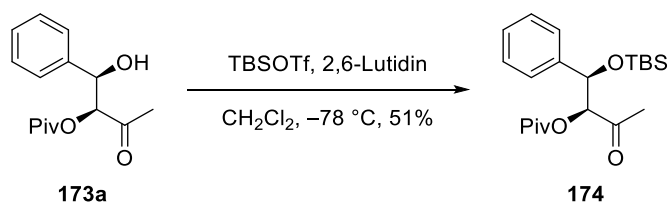
Schema 32: Versuchte selektive Schützung von Diol **171** als TBS-Ether **172**.

Darüber hinaus wurden selektive Schützungen als Acetat und als THP-Ether untersucht, welche jedoch nur geringe Ausbeuten und Selektivitäten lieferten. Als Alternative sollte eine Schützung als Pivaloyl-Ester untersucht werden. Die zuerst getesteten Bedingungen unter Verwendung von Pivaloylchlorid, Triethylamin und 4-(Dimethylamino)-pyridin lieferten eine 1.2:1-Mischung von **173a** zu **173b**. Bei Verwendung von Pivaloylchlorid und Pyridin bei 0 °C konnte eine selektive Schützung der Hydroxyfunktion in α -Position zum Keton erzielt werden.



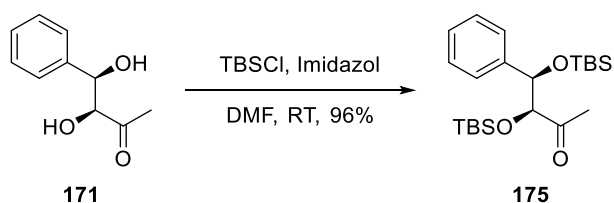
Schema 33: Selektive Schützung von Diol **171** als Pivaloyl-Ester **173** unter zwei verschiedenen Bedingungen. Die erfolgreichen Bedingungen b) sind hervorgehoben.

Mono-Pivaloyl-Ester **173a** sollte anschließend in der benzylichen Position als TBS-Ether geschützt werden. Hierbei konnte nur unter Verwendung von *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat und 2,6-Lutidin eine erfolgreiche Transformation zum gewünschten Produkt **174** beobachtet werden, was jedoch nur in moderater Ausbeute gelang. Auch die Verwendung von *tert*-Butyldimethylsilylchlorid und Imidazol sowie unterschiedlicher Temperaturprofile brachten hier keine Verbesserung.



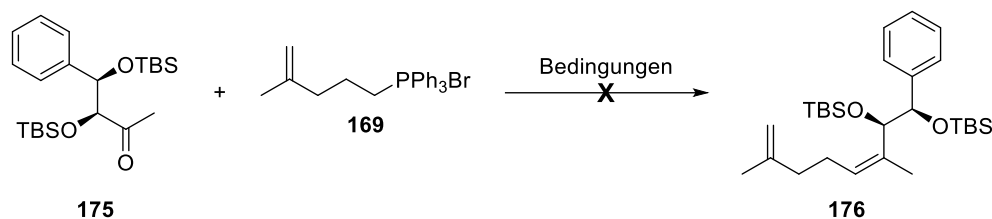
Schema 34: Schützung von **173a** als TBS-Ether.

Neben den Versuchen zur selektiven Schützung des Diols wurde parallel auch eine Schützung als bis-TBS-Ether durchgeführt, da möglichst schnell untersucht werden sollte, ob die Wittig-Reaktion mit dem Keton zum Aufbau des trisubstituierten Olefins geeignet ist. Dazu wurde Diol **171** zunächst mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid und Imidazol in sehr guter Ausbeute zum gewünschten Produkt **175** umgesetzt.



Schema 35: Schützung von Diol **171** als bis-TBS-Ether.

Nach erfolgreicher Synthese von Phosphoniumsalz **169** und Keton **175** konnte die Wittig-Reaktion zum Aufbau des *Z*-trisubstituierten Alkylalkohols **176** untersucht werden. Hierzu sollte auf etablierte Bedingungen für α -Alkoxyketone zurückgegriffen werden.^[111–113] Still *et al.*^[113] erzielten unter der Verwendung von Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDs) als Base in Tetrahydrofuran und Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) gute bis sehr gute Ausbeuten und *Z/E*-Selektivitäten für verschieden geschützte α -Alkoxyketone. Übertragung dieser Bedingungen auf die hier benötigten Bausteine **169** und **175** lieferte jedoch nicht das gewünschte Produkt (vgl. Eintrag 1, Tabelle 4). Die Gruppen von Helquist^[112] und Wang^[111] konnten mit der Verwendung von *n*-Butyllithium in Tetrahydrofuran in guten Ausbeuten das trisubstituierte *Z*-Olefin aufbauen. Doch auch unter diesen Bedingungen konnte im vorliegenden Fall bei verschiedenen Temperaturen kein Umsatz beobachtet werden (vgl. Eintrag 2 und 3, Tabelle 4).

Tabelle 4: Getestete Bedingungen für die Wittig-Reaktion zum Aufbau des Z-trisubstituierten Allylalkohols **176**.


| # | Bedingungen | Deprotonierung | Reaktion | Ergebnis |
|---|--------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------|
| 1 | KHMDS, THF/HMPA | RT, 10 min | -78 °C bis RT, 6 h | Kein Umsatz |
| 2 | <i>n</i> BuLi, THF | -78 bis 0 °C, 1.5 h | -78 °C, 5 h; RT, 17 h | Kein Umsatz |
| 3 | <i>n</i> BuLi, THF | -78 °C bis RT, 1.5 h | -78 °C, 1 h; RT, 14 h; 50 °C, 20 h | Kein Umsatz |

Die Reaktivität des dargestellten Phosphoniumsalzes **169** sollte anschließend untersucht werden, indem dieses unter den oben aufgeführten Bedingungen auch mit Benzaldehyd umgesetzt wurde. Mit diesem wurde die Bildung des Wittig-Produktes beobachtet, welches darauf schließen ließ, dass Keton **175** unter den gegebenen Bedingungen nicht reaktiv ist.

An dieser Stelle wurde beschlossen, keine weiteren Studien mehr zu diesem Ansatz durchzuführen, da die Wittig-Reaktion zum Aufbau des Z-trisubstituierten Allylalkohols nicht durchgeführt werden konnte, die Differenzierung der Hydroxyfunktionen nur mäßig gelang und parallel schon an der retrosynthetischen Route II gearbeitet wurde.

3.4.2 Synthetische Studien zu Route II

Zu Beginn der Arbeiten an der retrosynthetischen Route II waren die Strukturaufklärungsergebnisse von Rodríguez bereits publiziert, weshalb ab diesem Zeitpunkt beschlossen wurde, die entgegengesetzte absolute Konfiguration für C1 und C2 anzunehmen. Darüber hinaus sollte weiterhin zunächst ein schnell zugängliches Modellsystem mit einer Phenyl-Einheit (vgl. 17) anstelle der Hydrochinon-Einheit (vgl. Route II a) verwendet werden um die Cycloetherifizierung an diesem System etablieren zu können. Daneben sollte auch der Aufbau eines Cyclisierungsvorläufers ohne aromatischen Rest untersucht werden (vgl. Route II b). Die Installation des Hydrochinons würde in dem Falle erst am Ende der Synthese erfolgen (vgl. Abschnitt 3.3).

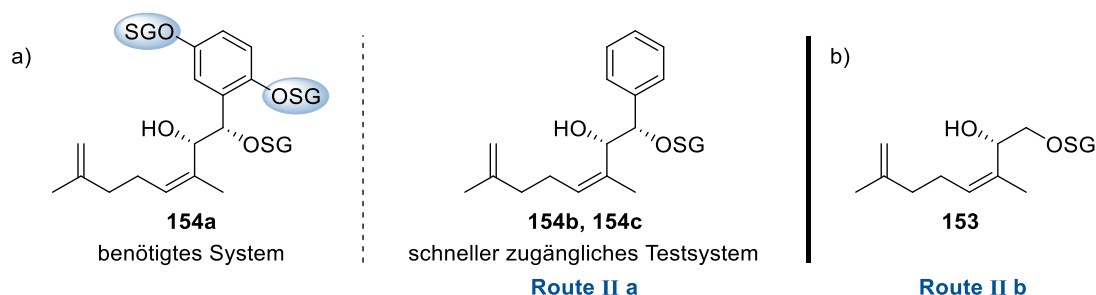
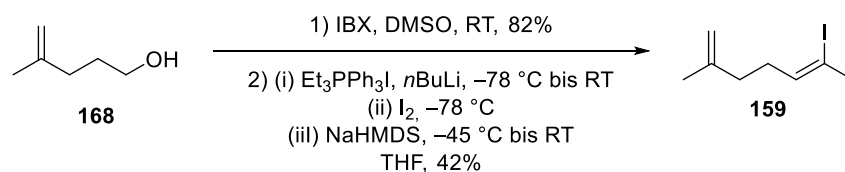


Abbildung 19: a) Vergleich des für Route II a benötigten Systems **154a** mit einem schneller zugänglichen Testsystem **154b**. Die absolute Konfiguration an C1 und C2 ist hier basierend auf den Ergebnissen von Rodríguez im Vergleich zu Abschnitt 3.4.1. invertiert. b) Für Route II b benötigter Cyclisierungsvorläufer **153**.

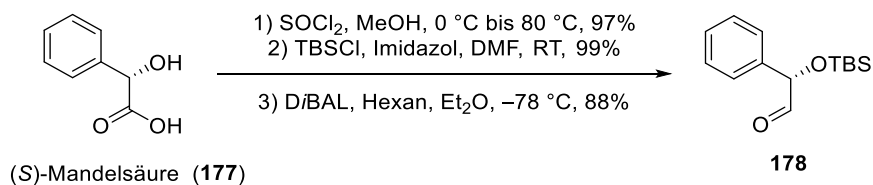
3.4.2.1 Route II a

Für die Synthese des benötigten Vinyljodids **159** konnte auf den bereits zuvor verwendeten Alkohol **168** zurückgegriffen werden. Dieser wurde zunächst in guter Ausbeute zum Aldehyd oxidiert und dann mithilfe einer Zhao-Stork-Olefinierung^[114–116] in Vinyljodid **159** überführt. Eine Ausbeute von 42% ist für eine derartige Transformation ein gutes Ergebnis. Es wurde zudem eine *Z/E*-Selektivität (> 19:1) erhalten.



Schema 36: Synthese von Vinyljodid **159**.

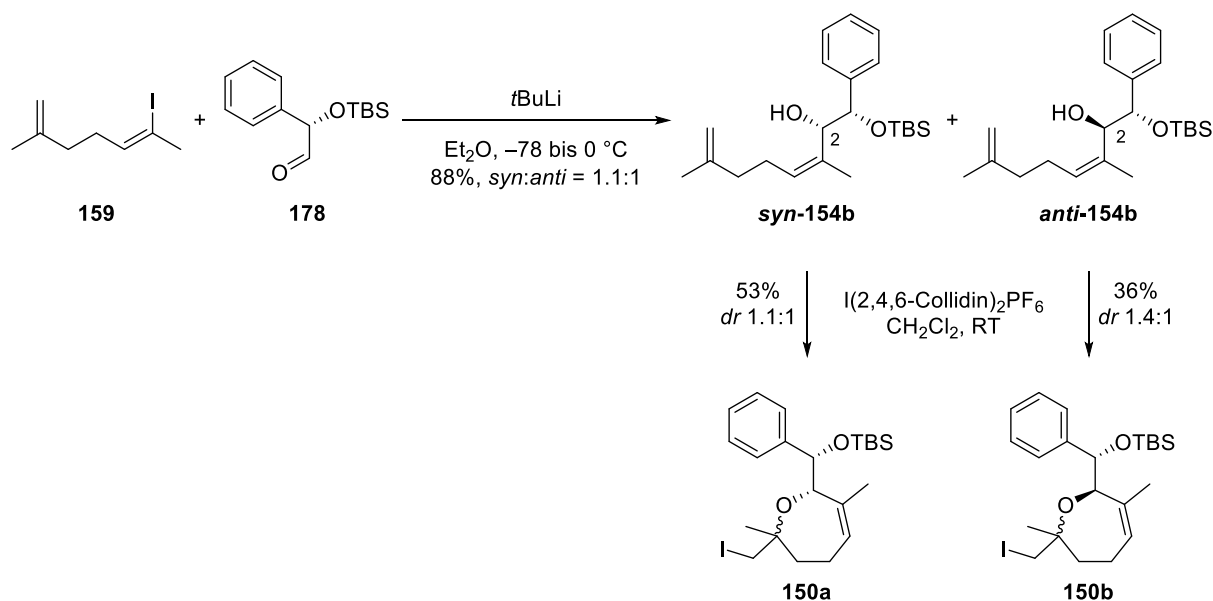
Für das Modellsystem **154b** sollte (*S*)-Mandelsäure (**177**) als Startbaustein dienen, welche zunächst in literaturbekannten Transformationen^[117,118] mit sehr guten Ausbeuten in den korrespondierenden Aldehyd **178**^[119] überführt wurde.



Schema 37: Synthese von Aldehyd **178**.

Anschließend wurde Vinyljodid **159** mit *tert*-Butyllithium zum korrespondierenden Lithiumorganyl umgesetzt und dieses *in situ* auf Aldehyd **178** addiert. Dabei wurde der benötigte Cyclisierungsvorläufer **154b** mit sehr guter Ausbeute, aber als Diastereomerenmischung, erhalten. Es wurde hierbei also keine asymmetrische Induktion durch das α-Zentrum des Aldehyds beobachtet. Die gute Ausbeute wurde in diesem Fall durch ein Aufwärmen der Reaktionsmischung von -78 auf 0 °C erzielt, bei niedrigeren oder höheren Temperaturen wurden schlechtere Ausbeuten beobachtet. Die erhaltenen Diastereomere *syn*-**154b** und *anti*-**154b** konnten säulenchromatographisch getrennt

werden. Mithilfe der Synthese der Mosher-Ester^[95,96] und der *O*-Methylmandelsäureester^[120] konnten so die absoluten Konfigurationen an C2 aufgeklärt werden.³ Anschließend sollte getestet werden, ob die Cycloetherifizierung zur Bildung des Tetrahydrooxepins durchgeführt werden kann. Hierfür wurde zunächst Bis(2,4,6-trimethylpyridin)iodonium Hexafluorosphat als Elektrophil verwendet, da dieses von Rousseau erfolgreich zum Aufbau von Tetrahydrooxepinen genutzt wurde.^[121] Beide zuvor erhaltenen Diastereomere konnten unter den von Rousseau beschriebenen Bedingungen zu den gewünschten Produkten **150a** bzw. **150b** umgesetzt werden, wobei jedoch kaum Diastereoselektivität beobachtet werden konnte. Die erhaltenen Diastereomere konnten auf dieser Stufe nicht getrennt werden.



Schema 38: Synthese der Cyclisierungsvorläufer ***syn*-154b** und ***anti*-154b** mit darauf folgenden Iod-vermittelten Cycloetherifizierungen.

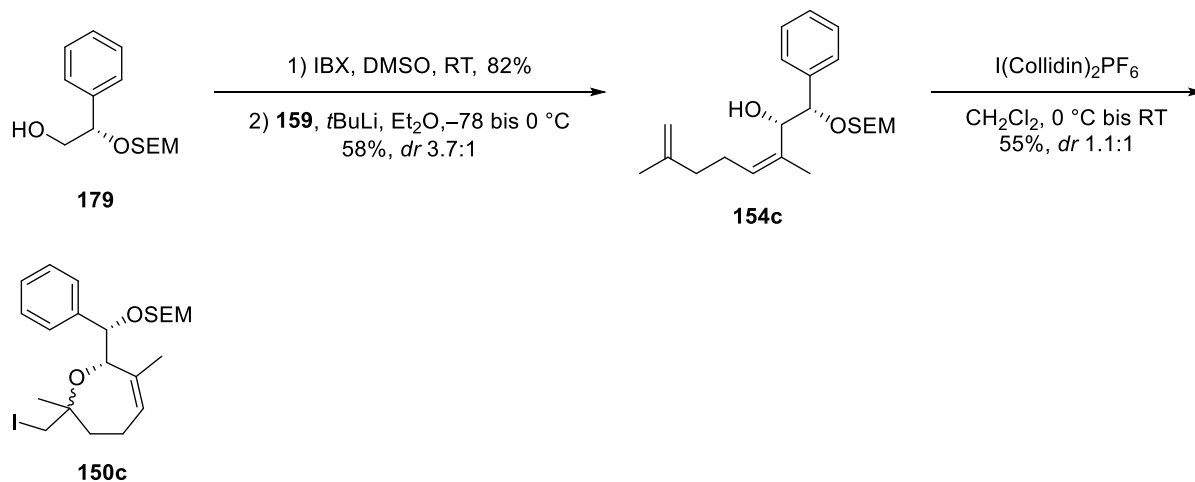
Neben dem TBS-geschützten Aldehyd **178** sollte ebenfalls ein SEM-geschütztes Analogon dargestellt werden, da durch die Schützung der Hydroxyfunktion als SEM-Ether weiterhin eine Koordination des Sauerstoffs an Metallorganyle möglich sein sollte. Somit könnte durch einen Cram-Chelat-Übergangszustand^[122] die Bildung des benötigten C1/C2-*syn*-Diastereomeres bevorzugt werden. Dafür wurde Alkohol **179**⁴ zunächst oxidiert und anschließend mit dem aus Vinyljodid **159** dargestellten Lithiumorganyl zu Allylalkohol **154c** umgesetzt. Dieses gelang in moderater Ausbeute mit moderater, aber höherer Diastereoselektivität als zuvor (*dr* = 3.7:1). Dabei wurde mithilfe der Mosher-Ester^[95,96] und der *O*-Methylmandelsäureester^[120] nachgewiesen⁵, dass es sich bei dem Hauptdiastereomer um das gewünschte C1/C2-*syn* Produkt handelt. Es ist jedoch zu erwähnen, dass

³ Synthese und Analyse der entsprechenden Verbindungen sind unter Abschnitt 4.4.2 aufgeführt.

⁴ Alkohol **179** wurde im Rahmen eines Masterpraktikums von Berit Blume aus (*S*)-Mandelsäuremethylester hergestellt: 1) SEMCl, DIPEA, CH₂Cl₂, RT, 2) LiAlH₄, THF, 0 °C bis RT.

⁵ Synthese und Analyse der entsprechenden Verbindungen sind unter Abschnitt 4.4.2 aufgeführt.

sich das Hauptdiastereomer nur in geringen Anteilen vom Nebendiastereomer trennen ließ. Der gereinigte Teil des *syn*-Diastereomeres konnte aber ebenfalls unter den von Rousseau beschriebenen Bedingungen zum Tetrahydrooxepin **150c** umgesetzt werden, welches mit moderater Ausbeute und ohne nennenswerte Diastereoselektivität gelang.



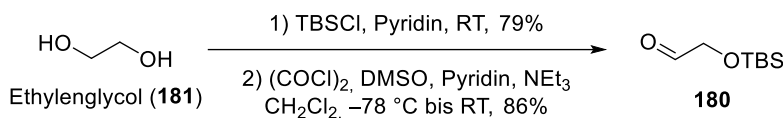
Schema 39: Synthese von Tetrahydrooxepin **150c**.

Mithilfe dieses retrosynthetischen Ansatzes konnte erstmals ein Modellsystem für die angestrebte Cycloetherifizierung dargestellt werden, welches mithilfe eines nicht asymmetrischen Elektrophils auch zum gewünschten Tetrahydrooxepin umgesetzt werden konnte. Mit TBS-Aldehyd **178** wurde jedoch keine Selektivität für den Aufbau des neuen C2 Stereozentrums beobachtet. Mit dem korrespondierenden SEM-geschützten Aldehyd **179** konnte eine moderate Diastereoselektivität beobachtet werden, jedoch ließen sich die Diastereomere nur unvollständig trennen. An dieser Stelle wurden keine weiteren Studien zu diesem retrosynthetischen Ansatz durchgeführt, stattdessen sollte Route II b untersucht werden, welche eine spätere Einführung des Hydrochinons vorsieht.

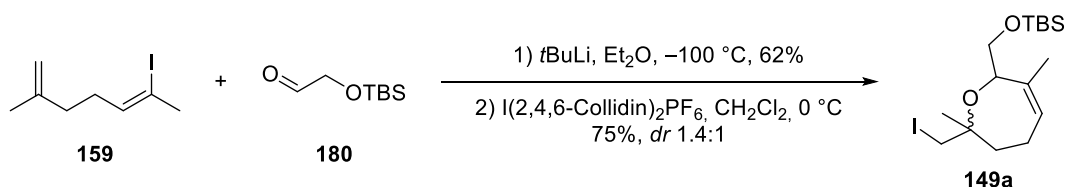
3.4.2.2 Route II b

Durch eine Installation des Hydrochinons am Ende der Synthese ließe sich die relative C1/C2-Konfiguration möglicherweise durch den Einfluss des dann etablierten C2-Stereozentrums kontrollieren. Zudem könnte vermieden werden, dass der Hydrochinon-Substituent mit Liganden für eine asymmetrische Cycloetherifizierung wechselwirkt und diese somit negativ beeinflussen könnte.

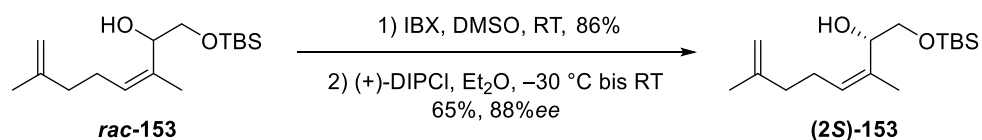
Die Synthese des Cyclisierungsvorläufers begann zunächst mit der Synthese von Aldehyd **180**, welcher über zwei literaturbekannte Stufen^[100,123] aus kommerziell verfügbarem Etyhlenglykol (**181**) dargestellt wurde.


 Schema 40: Synthese von Aldehyd **180**.

Anschließend wurde das zu Vinyljodid **159** (vgl. Abschnitt 3.4.1) korrespondierende Lithiumorganyl auf Aldehyd **180** addiert. Hierbei zeigte sich eine Reaktionstemperatur von -100 °C gegenüber höheren Temperaturen als vorteilhaft, sodass der gewünschte Allylalkohol in racemischer Form mit moderater Ausbeute dargestellt werden konnte. Eine anschließende Übertragung der zuvor verwendeten Cycloetherifizierungsbedingungen führe auch in diesem Fall zu der gewünschten Produktbildung von Tetrahydrooxepin **149a**, welches mit guter Ausbeute und einer mäßigen Diastereoselektivität von 1.4:1 erhalten wurde. In diesem Fall konnte allerdings die Durchführung der Reaktion bei 0 °C zu einer Verbesserung der Ausbeute im Vergleich zur Durchführung bei Raumtemperatur führen. An dieser Stelle erfolgte keine Aufklärung darüber, ob das *syn*- oder das *anti*-Diastereomer in leichtem Überschuss gebildet wurde. Eine Trennbarkeit der Diastereomere sowie asymmetrische Cyclisierungsbedingungen wurden im Rahmen der Bachelorarbeit von Mohamed Albashkar^[124] untersucht. Hierbei führte eine von Kang *et al.*^[125] publizierte Iodoetherifizierung mit einem (*R*)-BINOL-Ti(IV)-Komplex in Kombination mit *N*-Iodsuccinimid zur gewünschten Produktbildung, jedoch mit niedriger Ausbeute und ohne Diastereoselektivität. Im Rahmen dieser Arbeit wurden zunächst keine asymmetrischen Cycloetherifizierungen untersucht, da erst getestet werden sollte, ob die geplante sp^3 - sp^3 -Kreuzkupplung mit Iodid **149a** etabliert werden kann.

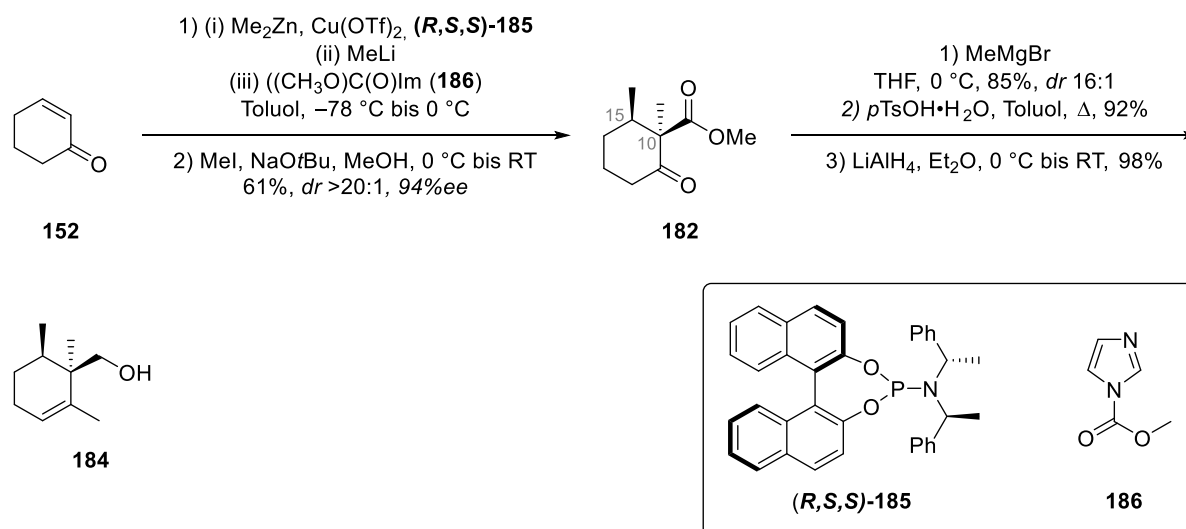

 Schema 41: Synthese von Tetrahydrooxepin **149a**.

Für die Kupplung von Vinyljodid **159** und Aldehyd **180** wurde auch versucht, eine Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion (NHK)^[126] anzuwenden, da diese auch unter asymmetrischer Katalyse durchführbar wäre^[127] und somit das C2-Sterozentrum direkt aufgebaut werden könnte. Unter den im Rahmen dieser Arbeit getesteten Bedingungen konnte jedoch keine erfolgreiche NHK-Kupplung durchgeführt werden. Aus diesem Grund wurde der racemische Allylalkohol *rac*-**153** in einer zweistufigen Sequenz aus Oxidation und asymmetrischer Reduktion mit (+)-*B*-Chlorodiisopinocampheylboran zu dem (*S*)-konfigurierten Enantiomer (**2S**)-**153** umgesetzt. Die Konfiguration wurde mithilfe der Mosher-Ester-Methode aufgeklärt (vgl. Abbildung 38, Abschnitt 4.4.2), mit welcher ebenfalls der Enantiomerenüberschuss von 88% bestimmt wurde.



Schema 42: Synthese von Allylalkohol **(2S)-153** mit gewünschter (S)-Konfiguration an C2

Für die Synthese des Cyclohexen-Fragmentes wurde 2-Cyclohexen-1-on (**152**) zunächst nach einem von Herzon *et al.* entwickelten Protokoll zu β -Ketoester **182**^[97] umgesetzt. Dieses erfolgte zunächst in einer Tandemreaktion aus asymmetrischer Kupfer-katalysierter 1,4-Addition, gefolgt von der Aktivierung des Zinkenolates und C-Acylierung mit dem Heller-Sarpong-Reagenz (**183**). Die erhaltene Rohmischung des Ketoesters wurde anschließend mithilfe von Methyljodid und Natrium-*tert*-butoxid an C10 alkyliert. In dieser Sequenz wurden beide Sterozentren des Cyclohexen-Fragmentes mit sehr guter Diastereo- und Enantioselektivität installiert. Die Gruppe von Herzon publizierte die Möglichkeit, die Methylierung an C10 direkt nach der konjugierten Addition-Acylierung im selben Reaktionskolben durchzuführen, um den synthetischen Aufwand weiter zu verringern^[98,99]. Dieses wurde im Rahmen dieser Arbeit auch getestet, jedoch wurden hierbei nur Ausbeuten um 40% erzielt sowie nur eine teilweise Methylierung beobachtet, sodass mit dem zweistufigen Protokoll gearbeitet wurde. Methylmagnesiumbromid wurde auf Keton **182** addiert und der erhaltene tertiäre Alkohol anschließend säurekatalytisch zum internen Olefin eliminiert, um das trisubstituierte Olefin aufzubauen. Anschließende Reduktion des Esters mit Lithiumaluminiumhydrid führte zu Alkohol **184**, wobei über die drei Stufen gute bis sehr gute Ausbeuten erzielt werden konnten.

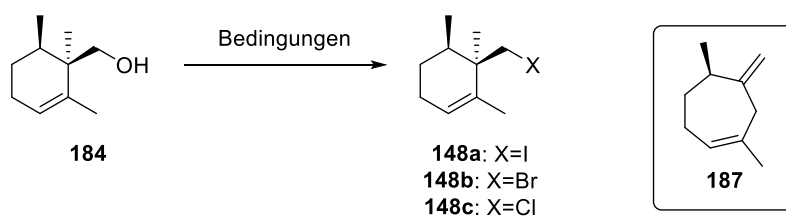


Schema 43: Synthese von Alkohol **184**.

Der primäre Alkohol sollte anschließend in eines der korrespondierenden Halogenide **148 a** bis **148c** überführt werden, um die zur Fragmentkupplung geplante Kreuzkupplung durchführen zu können. Für diese Transformation wurden verschiedene Bedingungen getestet, wobei mit der Untersuchung der direkten Überführung des Alkohols **184** in ein Halogenid unter Appel-Bedingungen^[106] begonnen wurde (vgl. Tabelle 5). Bei der Verwendung von Iod, Triphenylphosphan und Imidazol (Eintrag 1-3)

wurde jeweils vollständiger Umsatz des Eduktes beobachtet, jedoch keine Bildung des gewünschten Iodids **148a**. An Stelle dessen wurde die Bildung von Umlagerungsprodukt **187** beobachtet. Die Verwendung von *N*-Iodsuccinimid (NIS) in Kombination mit Triphenylphosphan führte ebenfalls zu einem vollständigen Umsatz, wobei die Bildung des gewünschten Produktes **148a** teilweise beobachtet werden konnte, das Iodid jedoch nicht sauber und in nutzbaren Mengen isoliert werden konnte. Eine Verringerung der Reaktionstemperatur brachte hierbei auch kein besseres Ergebnis (Eintrag 4 & 5). Die Verwendung von *N*-Bromsuccinimid (NBS) und Triphenylphosphan konnte ebenfalls nicht zur Bildung des gewünschten Bromids **148b** genutzt werden, da hier erneut die Bildung des Umlagerungsproduktes **187** auftrat (Eintrag 6). Darüber hinaus wurde versucht ein Chlorid zu installieren, wobei das gewünschte Produkt **148c** in Spuren in einer Mischung mit einem nicht identifizierten Nebenprodukt isoliert werden konnte (Eintrag 7). Das Edukt wurde unter diesen Bedingungen nicht vollständig umgesetzt.

Tabelle 5: Getestete Appel-Bedingungen zur Synthese von Halogenid **148a**, **148b** oder **148c** aus Alkohol **184**.



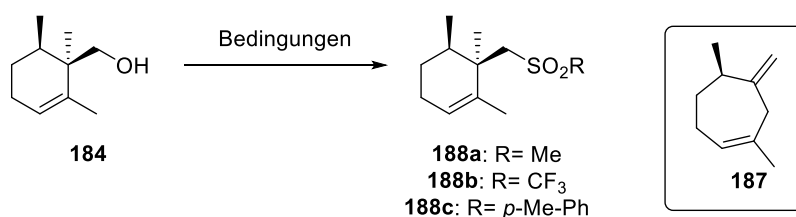
| # ^{a)} | Reagenzien | Lösungsmittel | Ergebnis |
|-----------------|--|---------------------------------|---|
| 1 | I ₂ , PPh ₃ , Imidazol | CH ₂ Cl ₂ | Vollständiger Umsatz von 184 ; Bildung von 187 |
| 2 | I ₂ , PPh ₃ , Imidazol | THF | Vollständiger Umsatz von 184 ; Bildung von 187 |
| 3 | I ₂ , PPh ₃ , Imidazol ^{b)} | CH ₂ Cl ₂ | Vollständiger Umsatz von 184 ; Bildung von 187 |
| 4 ^{c)} | NIS, PPh ₃ | CH ₂ Cl ₂ | Vollständiger Umsatz von 184 ; Teilweise Bildung von 148a , nicht sauber |
| 5 ^{d)} | NIS, PPh ₃ | CH ₂ Cl ₂ | Kein vollständiger Umsatz von 184 ; Teilweise Bildung von 148a , nicht sauber |
| 6 | NBS, PPh ₃ | CH ₂ Cl ₂ | Vollständiger Umsatz von 184 ; Bildung von 187 |
| 7 | NCS, PPh ₃ | CH ₂ Cl ₂ | Kein vollständiger Umsatz von 184 ; 2:3-Mischung von 148c und nicht abtrennbarem unbekanntem Nebenprodukt |

a) Soweit nicht anders vermerkt, wurden alle Reaktionen bei 0 °C durchgeführt. b) Alkohol **184** wurde langsam zu den anderen Reagenzien gegeben. c) Die Reaktion wurde bei 0 °C bis RT durchgeführt. d) Die Reaktion wurde bei -20 °C durchgeführt.

Neben der direkten Installation eines Halogenids sollte eine schrittweise Darstellung untersucht werden, bei der zunächst ein Mesylat, Tosylat oder Triflat synthetisiert und dann zum Halogenid umgesetzt werden würde (vgl. Tabelle 6). Die Darstellung des Triflates **188b** konnte mithilfe von Trifluormethansulfonsäureanhydrid und Pyridin nicht erreicht werden. Es wurde stattdessen, wie

bereits oben beschrieben, die Bildung des Umlagerungsproduktes **187** beobachtet (Eintrag 1 & 2). Auch die Synthese des Tosylates **188c** konnte unter den gewählten Bedingungen nicht zum gewünschten Ergebnis führen (Eintrag 4 & 5). Zwar wurde Tosylat **188c** unter Nutzung von Tosylchlorid und Pyridin gebildet, konnte jedoch nicht von restlichem Tosylchlorid getrennt werden. Eine Verringerung der Äquivalente wurde hierbei nicht untersucht, da nur ein unvollständiger Umsatz erzielt wurde. Lediglich Mesylat **188a** konnte in guter Ausbeute aus Alkohol **184** dargestellt werden (Eintrag 3).

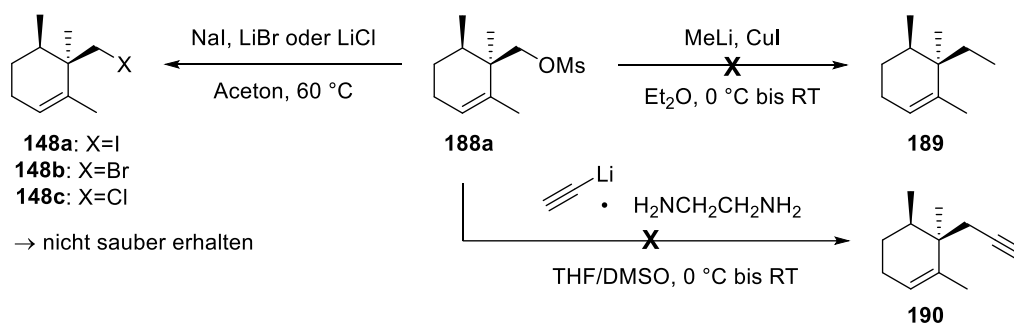
Tabelle 6: Getestete Bedingungen zur Synthese von Sulfonat **188a**, **188b** oder **188c** aus Alkohol **184**.



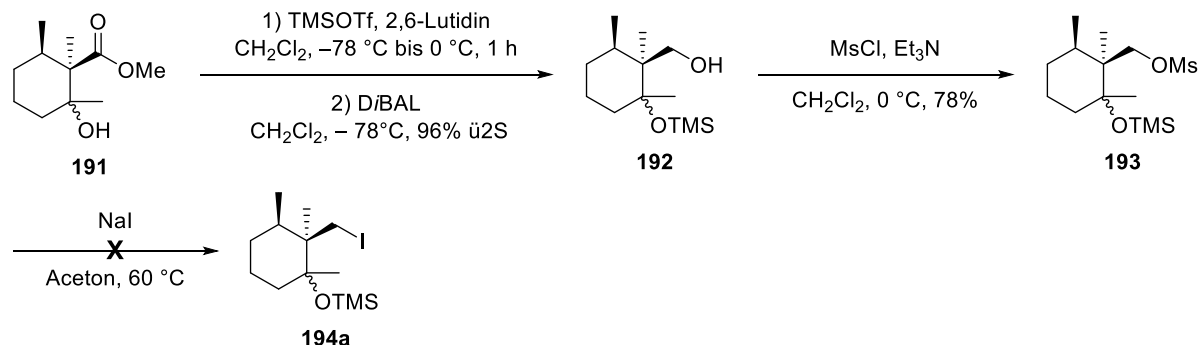
| # ^{a)} | Reagenzien | Temperatur | Ergebnis |
|-----------------|----------------------------|--------------|---|
| 1 | Tf ₂ O, Pyridin | 0 °C | Vollständiger Umsatz von 184 ; Bildung von 187 |
| 2 | Tf ₂ O, Pyridin | -78 bis 0 °C | Kaum Umsatz von 184 teilweise Bildung von 187 |
| 3 | MsCl, NEt ₃ | 0 °C | Gewünschtes Produkt 188a (88% Ausbeute) |
| 4 | TsCl, Pyridin | 0 °C bis RT | Kein vollständiger Umsatz erzielt; 188c gebildet, aber nicht vom TsCl trennbar |
| 5 ^{b)} | Ts ₂ O, NaH | 0 °C bis RT | Kaum Umsatz von 184 |

a) Alle Reaktionen wurden in Dichlormethan durchgeführt. b) Die Reaktion wurde in Tetrahydrofuran durchgeführt.

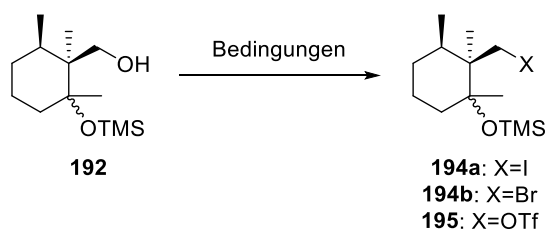
Anschließend wurde versucht Mesylat **188a** in eines der korrespondierenden Halogenide zu überführen, welches mithilfe der Alkalimetallhalogenide nicht oder nur in Spuren und sehr unsauber gelang. Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob das Mesylat durch ein Metallorganyl substituiert werden könnte, um so eine mögliche Alternative für die Fragmentkupplung mit Tetrahydrooxepin **149a** zu bieten, welches in ein entsprechendes Metallorganyl überführt werden könnte. Hierzu sollten zur Überprüfung der Reaktivität von Mesylat **188a** zunächst zwei Varianten getestet werden, zum einen die Substitution mit Me₂CuLi^[128] und zum anderen eine mit Lithiumacetylid^[129]. Beide Möglichkeiten lieferten jedoch nicht das gewünschte Produkt.


Schema 44: Untersuchte Transformationen an Mesylat **188a**.

Unter den getesteten Bedingungen der Transformation von Alkohol **184** zu den korrespondierenden Halogeniden oder Sulfonaten wurde teilweise die Bildung des Umlagerungsproduktes **187** beobachtet, sodass getestet werden sollte, ob ein Halogenid an einem anderen Substrat eingeführt werden kann. Dafür wurde der tertiäre Alkohol in **191** als TMS-Ether geschützt und der Ester zum primären Alkohol reduziert. Durch die somit unterschiedliche Konformation zu Alkohol **184** könnte die zuvor beobachtete Umlagerung eventuell nicht mehr begünstigt sein. Der tertiäre Alkohol würde dann nach einer erfolgreichen Fragmentkupplung entschützt und eliminiert werden müssen, um das benötigte trisubstituierte Olefin zu erhalten. Alkohol **192** wurde zunächst in Mesylat **193** überführt, welches jedoch ebenfalls nicht erfolgreich zu Iodid **194a** umgesetzt werden konnte. Es konnte hierbei nur Mesylat **193** reisoliert werden.

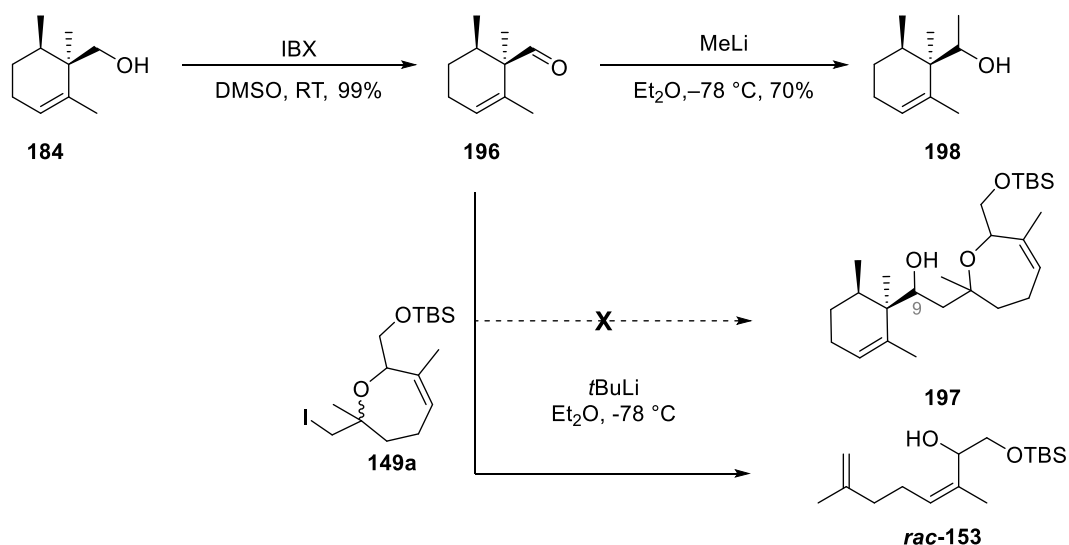

Schema 45: Synthese von Alkohol **192** und Mesylat **193**, sowie versuchte Transformation zu Iodid **194a**.

Darüber hinaus wurde versucht Alkohol **192** über eine Appel-Reaktion in Iodid **194a** oder Bromid **194b** zu überführen. Hierbei wurde bei Verwendung von *N*-Iodsuccinimid und Triphenylphosphan bei niedriger Temperatur zunächst keine Reaktion beobachtet, beim Aufwärmen wurde nur eine Eliminierung des TMS-Ethers zum Olefin beobachtet. Mit *N*-Bromsuccinimid wurde zwar ein vollständiger Umsatz beobachtet, jedoch wurde ein Produktgemisch beobachtet, welches nicht weiter definiert werden konnte. Auch Triflat **195** konnte unter den getesteten Bedingungen nicht aus Alkohol **192** dargestellt werden. (vgl. Tabelle 7)

Tabelle 7: Versuchte Transformation von Alkohol **192** zu Halogenid **194a** oder **194b** bzw. Triflat **195**.


| # | Bedingungen | Ergebnis |
|---|---|--|
| 1 | NIS, PPh ₃ , CH ₂ Cl ₂ , -20 °C bis RT | Eliminierung von OTMS; Bildung von 184 |
| 2 | NBS, PPh ₃ , CH ₂ Cl ₂ , 0 °C | Vollständiger Umsatz von 192 ; Produkte nicht definiert |
| 3 | Tf ₂ O, Pyridin, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C | Nur teilweise Produktbildung; Produkt sehr unsauber |

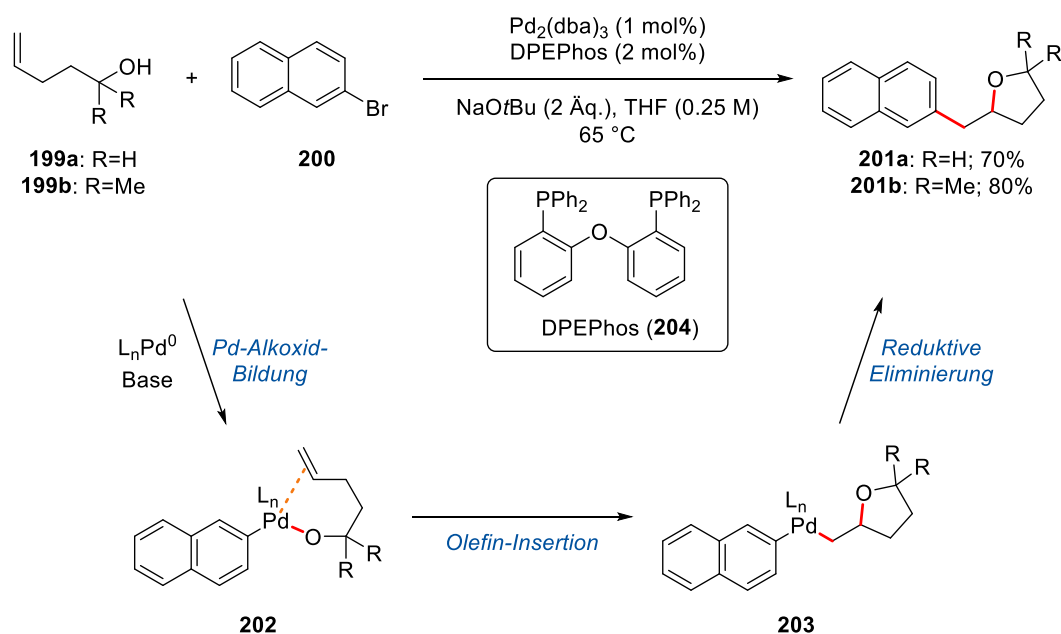
Der primäre Alkohol in **184** und **192** befindet sich in einer neopentylischen, also sterisch anspruchsvollen, Position, was die geplanten Transformationen schwierig machen könnte. Eine Möglichkeit dieses Problem zu umgehen, könnte darin bestehen, den primären Alkohol zu Aldehyd **196** zu oxidieren, wodurch an der neopentylischen Position ein sp²-Zentrum generiert würde. Die Addition eines Metallorganyls auf diesen könnte dann zu Alkohol **197** führen, bei welchem die Hydroxyfunktion an C9 anschließend entfernt werden müsste. Auf Aldehyd **196** wurde zunächst Methylolithium addiert, um die Reaktivität zu testen, wobei der gewünschte Alkohol **198** erhalten wurde. Um den benötigten Alkohol **197** zu erhalten, musste Iodid **149a** zunächst in das entsprechende Lithiumorganyl überführt werden, welches mithilfe von *tert*-Butyllithium erfolgte. Bevor dieses jedoch auf Aldehyd **196** addieren konnte, war die Öffnung des Tetrahydrooxepins zu beobachten, welche wieder zu Allylalkohol **rac-153** führte. Diese Reaktivität von β-Haloethern wurde ebenso für die entsprechenden Magnesium- und Zinkorganyle beobachtet.^[130]


Schema 46: Versuchte Synthese von Alkohol **197**.

An dieser Stelle wurde beschlossen, den retrosynthetischen Ansatz II nicht weiterzuverfolgen, da es nicht möglich war, ein Halogenid am Cyclohexenfragment **184** oder **192** zu installieren, welches für eine Kreuzkupplung benötigt würde. Darüber hinaus wurden auch bei der Überführung des Iodids **149a** in das korrespondierende Lithiumorganyl Probleme beobachtet. Für Kreuzkupplungen zwischen zwei sp^3 -Zentren sind nach Literaturrecherchen Nickel-katalysierte Kumada- oder Negishi-Kupplungen am erfolgversprechendsten^[131], für welche ein Magnesium- bzw. Zinkorganyl und ein Halogenid als Kupplungspartner benötigt würden. Diese ließen sich aufgrund der zuvor beschriebenen Probleme jedoch nicht darstellen.

3.4.2.3 Studien zur geplanten Carboalkoxylierung

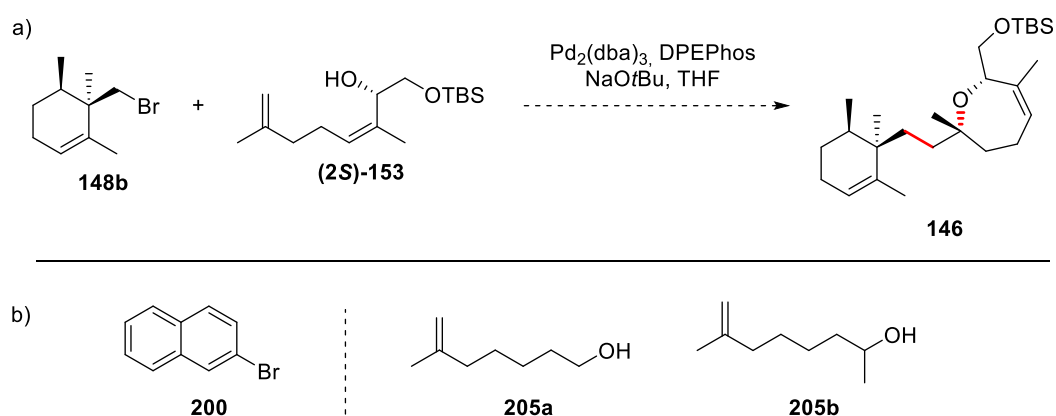
Wie bereits in Abschnitt 3.3 erwähnt, sollte für die Verknüpfung von Alkohol **153** und Bromid **148b** neben einer schrittweisen Cyclisierung und Kreuzkupplung auch untersucht werden, ob diese in einem Schritt möglich wäre. Dieses sollte basierend auf Studien zur Carboalkoxylierung der Forschungsgruppe von Wolfe erfolgen. Hierbei wird ein Aryl- oder Alkenyl-Halogenid mit einem Alken, welches ein anhängendes Heteroatom beinhaltet, unter Palladium-Katalyse umgesetzt. Es werden zwei neue Bindungen und potentiell zwei neue Stereozentren aufgebaut. Bekannt ist diese Transformation zur Synthese von fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen.^[101–104]



Schema 47: Von Wolfe *et al.* durchgeführte Carboalkoxylierung zur Synthese von Tetrahydrofuran **201a** und **201b** mit postulierte Mechanismus.

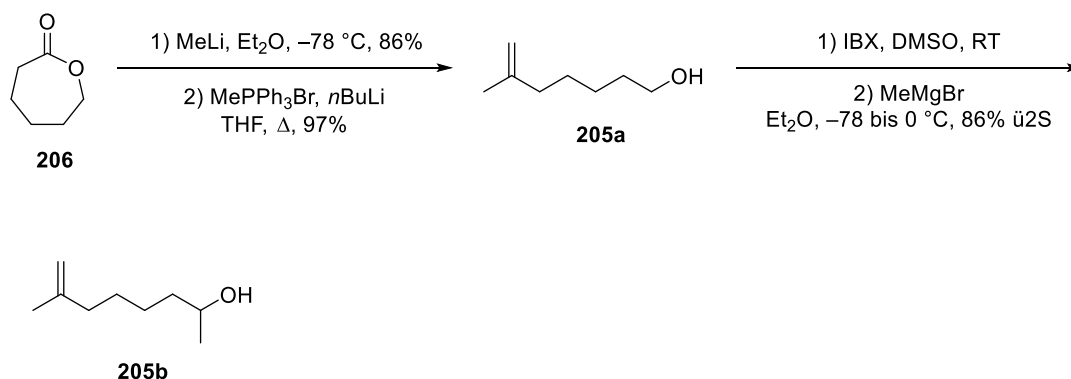
Ein von Wolfe publiziertes Beispiel zum Aufbau von substituierten Tetrahydrofuranen ist in Schema 47 dargestellt. Das Palladium insertiert zunächst in die Halogen-Kohlenstoffbindung des Arylbromids. Durch Reaktion mit Alkohol **199** in Gegenwart der Base Natrium-*tert*-butoxid bildet sich ein

Palladium-Alkoxid-Komplex (vgl. **202**). Durch anschließende *syn*-Insertion des Olefins in die Palladium-Sauerstoff-Bindung wird der Heterocyclus geschlossen und die reduktive Eliminierung des Palladiums liefert das gewünschte Produkt **201**. Für vergleichbare Transformationen wurden zudem auch erfolgreich chirale Liganden eingesetzt, sodass die neuen Stereozentren selektiv aufgebaut werden könnten.^[132] Für die Synthese von siebengliedrigen Ringen sind in der Literatur keine Beispiele mithilfe dieser Methode beschreiben worden. Zudem wurde von Wolfe auch keine Beschreibung für den Einsatz von Alkylhalogeniden publiziert. Diese würden jedoch für eine erfolgreiche Synthese des hier gewünschten Tetrahydrooxepin **146** benötigt werden. Aus diesem Grund sollte eine schrittweise Erweiterung der Reaktionsbedingungen von Wolfe erfolgen, um die Bedingungen dann auf das benötigte System (vgl. Schema 48 a) übertragen zu können. Das eigentlich benötigte Alkylhalogenid **148b** sollte zunächst durch das von Wolfe verwendete 2-Bromnaphthalin (**200**) ersetzt werden, da für dieses die Palladium-Alkoxid Bildung bereits etabliert ist. Der eigentlich benötigte Alkohol (**25**)-**153** sollte hingegen zunächst durch ein Substrat ersetzt werden, welches schneller zugänglich ist und den von Wolfe eingesetzten Alkoholen **199a** und **199b** näher kommt. Es sollten dabei ein sekundärer Alkohol, wie er für die Synthese benötigt werden würde, und ein primärer Alkohol, wie er von Wolfe verwendet wurde, untersucht werden (vgl. Schema 48, Alkohole **205a** und **205b**).

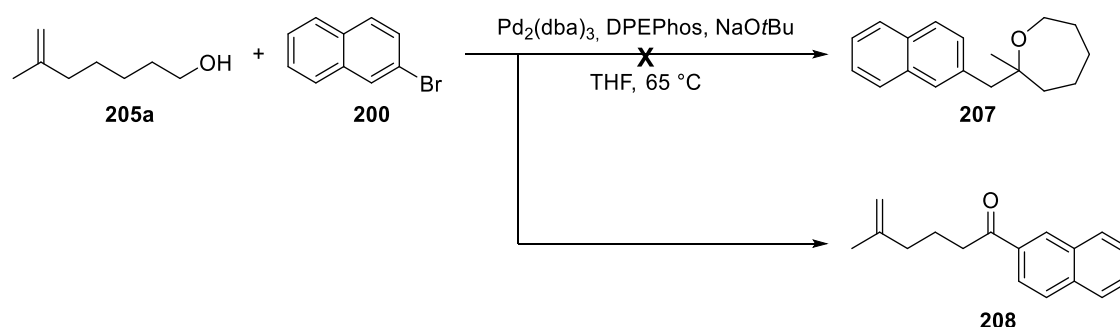


Schema 48: a) Nach Wolfe *et al.* geplante Carboalkoxylierung zur Synthese von Tetrahydrooxepin **146** ausgehend von Bromid **148b** und Alkohol **153**. b) Zur Optimierung der Carboalkoxylierung geplante Modellsubstrate. 2-Bromnaphthalin (**200**) soll als Testsubstrat anstelle von Bromid **148b** eingesetzt werden. Die Alkohole **205a** und **205b** sollen als Testsubstrate für Alkohol (**25**)-**153** genutzt werden.

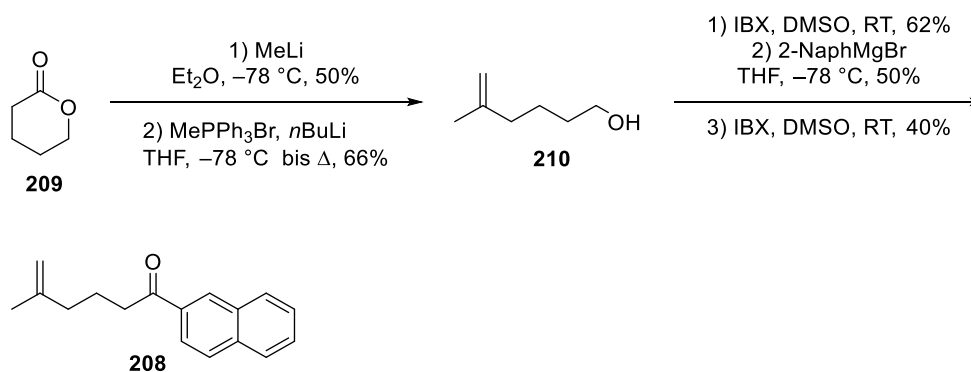
Die für die Modellstudien benötigten Alkohole **205a** und **205b** wurden ausgehend von ϵ -Caprolacton (**206**) dargestellt. Das Lacton wurde nach Tiefenbacher zunächst mithilfe von Methyllithium geöffnet und das gebildete Keton in das korrespondierende Olefin überführt, um Alkohol **205a** zu erhalten.^[133] Eine anschließende Oxidation und Grignard-Addition auf den gebildeten Aldehyd lieferten auch den sekundären Alkohol **205b**^[134] in guter Ausbeute.


 Schema 49: Synthese der Modellsubstrate **205a** und **205b**.

Nach Synthese der Modellsubstrate wurden zunächst die von Wolfe etablierten Bedingungen auf Alkohol **205a** und 2-Bromnaphthalin (**200**) angewendet. Hierbei wurde jedoch nicht das gewünschte Tetrahydrooxepin **207** erhalten, sondern Keton **208**. Somit hat keine gewünschte Cyclisierung stattgefunden, sondern lediglich eine Verknüpfung beider Edukte. Auffällig ist hierbei jedoch, dass im Produkt **208** in der Summe ein Kohlenstoffatom weniger vorhanden ist als es der Summe der Kohlenstoffatome in den Edukten **205a** und **200** entspricht.



Schema 50: Nach den Bedingungen von Wolfe *et al.* versuchte Carboalkoxylierung zur Synthese von Tetrahydrooxepin **207**. Eine vergleichbare Transformation war nach unserem Kenntnisstand nicht bekannt, sodass Keton **208** als Vergleichssubstanz über eine fünfstufige Sequenz ausgehend von δ -Valerolacton (**209**) dargestellt wurde. Ein Vergleich beider NMR-Daten (vgl. Abbildung 20) bestätigte, dass unter den Carboalkoxylierungsbedingungen tatsächlich Keton **208** anstelle des gewünschten Tetrahydrooxepins **207** erhalten wurde.


 Schema 51: Synthese von Keton **208** als Vergleichssubstanz für das in unerwartet erhaltene Kupplungsprodukt.

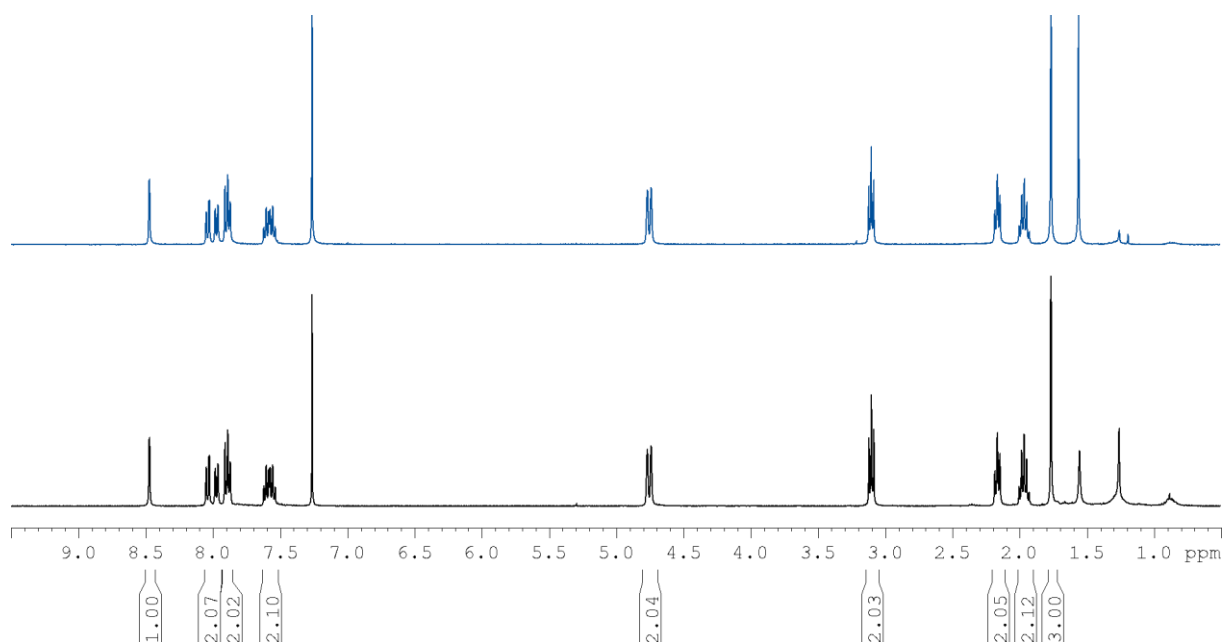
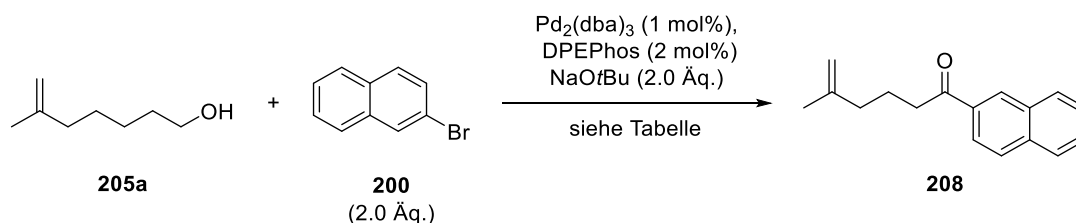


Abbildung 20: Vergleich der ¹H-NMR Spektren für Keton **208**. Oben (blau): Produkt der Synthesesequenz aus Schema 51. Unten (schwarz): Produkt aus der versuchten Carboalkoxylierung aus Schema 50.

Bei Keton **208** handelte es sich um das einzig detektierte Produkt der versuchten Carboalkoxylierung. Der Umsatz war hierbei jedoch nicht vollständig, weshalb die Bedingungen für diese Transformation optimiert werden sollten (vgl. Tabelle 8). Unter den Bedingungen von Wolfe *et al.* wurde nach 4 h eine Ausbeute von 16% erhalten, der Umsatzes des Eduktes war hierbei jedoch nicht vollständig. Um diesen zu erzielen, sollte im nächsten Schritt die Reaktionszeit verlängert werden. Nach 18 h wurde jedoch auch nur ein unvollständiger Umsatz beobachtet, welcher sich beim Vergleich der Dünnschichtchromatographien kaum vom vorherigen unterschied. Ebenso liegt die Ausbeute in einem ähnlichen Bereich (Eintrag 2, Tabelle 8). Des Weiteren sollte der Einfluss des Sauerstoffgehalts des Lösungsmittels untersucht werden. Das verwendete Tetrahydrofuran wurde mithilfe von zwei verschiedenen Methoden entgast. Zum einen wurde eine Kombination aus Argonballon und Ultraschallbad verwendet, welches jedoch keine Verbesserung von Umsatz und Ausbeute mit sich brachte. Zum anderen wurde das Lösungsmittel mithilfe der freeze-pump-thaw-Technik entgast, wobei die Ausbeute drastisch reduziert wurde (Eintrag 5). Auch eine Erhöhung der Äquivalente der Palladiumquelle sowie des Liganden führten zu einer Verringerung der Ausbeute. Darüber hinaus sollte der Einfluss der Reaktionstemperatur untersucht werden. Bei Raumtemperatur konnte, auch nach 18 h, keine Produktbildung beobachtet werden, wohingegen eine Erhöhung der Temperatur auf 85 °C zum vollständigen Umsatz des Eduktes führte. Auch die Ausbeute konnte hierbei erhöht werden, mit 57% war sie fast viermal so hoch wie zu Beginn (Eintrag 7). Da die Ausbeute in entgastem THF bei 65 °C schlechter war als in nicht entgastem THF, wurde eine weitere Steigerung der Ausbeute bei der Verwendung von nicht entgastem THF erwartet, welches jedoch nicht beobachtet wurde (Eintrag 8). Stattdessen wurde hierbei auch nach 18 h kein vollständiger Umsatz

erzielt, sowie eine Verringerung der Ausbeute um ca. 10% beobachtet. Eine Änderung des Lösungsmittels zu *N,N*-Dimethylformamid führte ebenfalls zu einer deutlichen Verringerung der Ausbeute. Zudem konnte in diesem Fall ein nicht identifiziertes UV-aktives Nebenprodukt, welches in Tetrahydrofuran nicht beobachtet wird, nicht von Keton **208** abgetrennt werden.

Tabelle 8: Einfluss von Lösungsmittel, Temperatur und Zeit auf die Kupplung von Alkohol **205a** und 2-Bromnaphthalin (**200**).



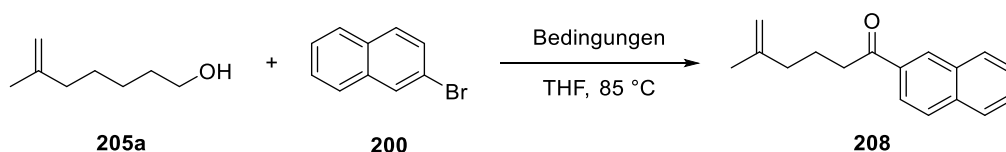
| # | Lösungsmittel | Temperatur | Zeit | Ausbeute 208 | Anmerkung |
|-----------------|------------------|--------------|------------|---------------------|-----------------------------|
| 1 | THF | 65 °C | 4 h | 16% | Kein vollständiger Umsatz |
| 2 | THF | 65 °C | 18 h | 12% | Kein vollständiger Umsatz |
| 3 | THF (B) | 65 °C | 4 h | 18% | Kein vollständiger Umsatz |
| 4 ^{a)} | THF (B) | 65 °C | 4 h | 9% | Kein vollständiger Umsatz |
| 5 | THF (fpt) | 65 °C | 18 h | 2% | Kein vollständiger Umsatz |
| 6 | THF (fpt) | RT | 18 h | - | Kein Umsatz |
| 7 | THF (fpt) | 85 °C | 4 h | 57% | Vollständiger Umsatz |
| 8 | THF | 85 °C | 18 h | 47% | Kein vollständiger Umsatz |
| 9 | DMF (fpt) | 85 °C | 18 h | <10% ^{b)} | Kaum Umsatz |

Alle Reaktionen wurden in einem 0.12 mmol-Maßstab (15 mg Alkohol **205a**) durchgeführt; THF wurde vor Verwendung mit Benzophenon als Feuchtigkeits- und Luftindikator über Natrium refluxiert und abdestilliert; **B**: THF wurde mithilfe von Ultraschallbad und Argonballon entgast. **fpt**: Das Lösungsmittel wurde mithilfe der freeze-pump-thaw-Technik entgast.

a) Es wurden 2.5 mol% Pd₂(dba)₃ und 5 mol% DPEPhos verwendet. b) **208** wurde nicht sauber erhalten.

Anschließend sollte untersucht werden, ob alle eingesetzten Reagenzien benötigt werden, um Keton **208** aus Alkohol **205a** und 2-Bromnaphthalin (**200**) darzustellen (vgl. Tabelle 9). Zudem sollte der Einfluss der Veränderungen von Äquivalenten überprüft werden. Verglichen werden die Variationen mit dem besten Ergebnis der vorherigen Untersuchungen (Tabelle 9, Eintrag 1). Eine Reduktion der Menge der Base Natrium-*tert*-butoxid auf ein Äquivalent führte zu einer Verringerung der Ausbeute auf weniger als 31%, das Produkt konnte zudem nicht sauber erhalten werden. Wurden Base, Palladium-Quelle oder Ligand komplett weggelassen, so wurde keine Produktbildung beobachtet, woraus geschlossen werden kann, dass alle Reagenzien benötigt werden (Einträge 3 – 5). Darüber hinaus sollte auch der Einfluss des Arylbromids untersucht werden (Einträge 6 – 8). Dafür wurde frisch erworbenes 2-Bromnaphthalin (**200**) eingesetzt, welches im Vergleich mit zu dem zuvor verwendeten zu einer Verringerung der Ausbeute führte. Dieses könnte darauf hindeuten, dass

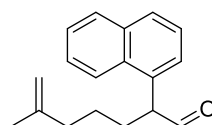
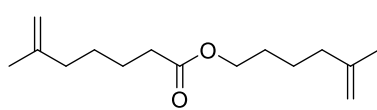
Verunreinigungen in einem der Gebinde Einfluss auf die Reaktion haben könnten. Dieses wurde jedoch zunächst nicht weiter untersucht. Eine Verringerung der eingesetzten Äquivalente an 2-Bromnaphthalin (**200**) führte ebenfalls zu einer Verringerung der Ausbeute, woran auch eine längere Reaktionszeit nichts änderte. Da Natrium-*tert*-butoxid mit Wasser über die Zeit auch zu Natriumhydroxid umgesetzt werden kann, sollte überprüft werden, ob Keton **208** ebenfalls erhalten wird, wenn ein frisch geöffnetes Gebinde Natrium-*tert*-butoxid eingesetzt wird. Hierbei wurde das gewünschte Keton in geringerer Ausbeute isoliert. Außerdem wurde ein zuvor nicht beobachtetes Nebenprodukt, der α -arylierte Aldehyd **211** isoliert. Zudem sollte überprüft werden, welchen Einfluss die Verwendung von Caesiumcarbonat hat, welches in Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen teilweise bessere Ausbeuten liefert als Natrium-*tert*-butoxid.^[135] In diesem Fall wurde das gewünschte Keton nicht isoliert, stattdessen konnte Ester **212** in moderater Ausbeute nachgewiesen werden. Darüber hinaus wurde der Einsatz eines frisch geöffneten Gebindes Bis(dibenzylidenaceton)palladium(0) überprüft, wobei das gewünschte Produkt erhalten wurde, jedoch in einer weniger sauberen Reaktion. Keton **208** lag verunreinigt mit einem nicht identifizierten Aldehyd vor. Zusammenfassend lässt sich nach der Analyse des Einflusses der eingesetzten Reagenzien sagen, dass gezeigt werden konnte, dass alle Reagenzien in den *bis dato* eingesetzten Mengen und Verhältnissen benötigt werden, um Keton **208** aus Alkohol **205a** und 2-Bromnaphthalin (**200**) darzustellen. Darüber hinaus wurde auch beobachtet, dass eine Veränderung der eingesetzten Gebinde zu Veränderungen der Ausbeuten führte. Dieses könnte darauf hindeuten, dass Verunreinigungen in einzelnen Reagenzien auch einen Einfluss haben könnten, der jedoch an dieser Stelle nicht weiter untersucht worden ist, da zunächst geschaut werden sollte, ob sich die beobachtete Reaktivität auch auf andere Substrate übertragen lässt.

Tabelle 9: Einfluss der Reagenzien auf die Kupplung von Alkohol **205a** und 2-Bromnaphthalin (**200**).


| # | Zeit | Pd ₂ (dba) ₃ [mol%] | DPEPhos [mol%] | NaOtBu [Äq.] | 200 [Äq.] | Ausbeute 208 | Anmerkung |
|----|------|--|-------------------|--|-----------------|-----------------|--|
| 1 | 4 h | 1 | 2 | 2 | 2 | 57% | Vollständiger Umsatz |
| 2 | 4 h | 1 | 2 | 1 | 2 | <31% | Kein vollständiger Umsatz |
| 3 | 18 h | 1 | 2 | - | 2 | - | Kaum Umsatz; Spuren eines anderen Produktes |
| 4 | 4 h | - | 2 | 2 | 2 | - | Keine Reaktion |
| 5 | 4 h | 1 | - | 2 | 2 | - | Keine Reaktion |
| 6 | 4 h | 1 | 2 | 2 | 2 ^{a)} | 39% | Kein vollständiger Umsatz |
| 7 | 4 h | 1 | 2 | 2 | 1 | 39% | Kein vollständiger Umsatz |
| 8 | 18 h | 1 | 2 | 2 | 1 | 21% | Kein vollständiger Umsatz |
| 9 | 18 h | 1 | 2 | Cs ₂ CO ₃ ^{b)} (2 Äq.) | 2 | - | 44% 212 |
| 10 | 4 h | 1 | 2 | 2 ^{a)} | 2 | 16% | 28% 211 |
| 11 | 4 h | 1 ^{a)} | 2 | 2 | 2 | <55% | Nicht identifizierte Nebenprodukte (Aldehyd-Signale) |

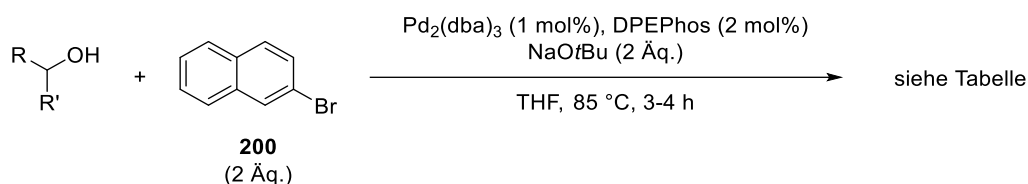
Alle Reaktionen wurden in einem 0.12 mmol-Maßstab (15 mg **205a**) durchgeführt. Das verwendete THF wurde mit Benzophenon als Feuchtigkeits- und Luftindikator über Natrium refluxiert und abdestilliert und anschließend über die freeze-pump-thaw-Technik entgast.

a) Ein frisch gekauftes Gebinde wurde verwendet. b) Es wurde kein NaOtBu verwendet, sondern nur Cs₂CO₃.



Bevor weitere Optimierungen durchgeführt werden sollten, wurde untersucht, ob die ungewöhnliche Kupplung auch auf andere Substrate als Alkohol **205a** und Bromid **200** anwendbar ist. Zunächst sollten dafür verschiedene einfache Alkohole getestet werden (vgl. Tabelle 10). Begonnen wurde hierbei mit dem um zwei Kohlenstoffatome verkürzten Analogon **213**. Bei diesem entspricht der Abstand zwischen Alkohol und Alken dem, wie er auch in den Substraten von Wolfe vorliegt. Als Produkt wurde das Carboalkoxylierungsprodukt **214** in moderater Ausbeute isoliert, welches analog zu den von Wolfe isolierten Produkten ist (Eintrag 1). In diesem Fall wurde kein Keton isoliert,

welches mit Keton **208** vergleichbar ist. Anschließend wurde die Reaktivität von Alkohol **210** untersucht, welcher im Vergleich zu Alkohol **205a** um ein Kohlenstoffatom zwischen der Hydroxyfunktion und dem Alken verkürzt ist. Bei diesem wurde unter den Bedingungen weder das Carboalkoxylierungsprodukt, noch das zu Keton **208** korrespondierende Kupplungsprodukt beobachtet. Die Reaktion lieferte verschiedene Produkte, von denen zwei identifiziert werden konnten, zum einen Ester **215** und zum anderen Aldehyd **216** (Eintrag 2). Der Einsatz des sekundären Alkohols **205b** lieferte das α -arylierte Keton **217** als Produkt, welches jedoch nicht sauber erhalten werden konnte (Eintrag 3). Beim Umsatz von 1-Hexanol (**218**), Citronellol (**219**) und 3-Phenyl-1-propanol (**220**) mit 2-Bromnaphthalin (**200**) wurden jeweils die korrespondierenden Ketone zu **208** erhalten, hier ließ sich die ungewöhnliche Kupplung also teilweise übertragen. Allerdings waren die Ausbeuten der isolierten Ketone gering und die Reaktionen verliefen unsauber (Einträge 4 – 6). Abschließend sollte noch der zu Alkohol **205a** korrespondierende Aldehyd **221** unter den untersuchten Reaktionsbedingungen umgesetzt werden, da vermutet wurde, dass es sich bei diesem um ein mögliches Intermediat handeln könnte. Dieses ist darauf zurückzuführen, dass ein α -arylierter Aldehyd isoliert werden konnte (Tabelle 9, Eintrag 10), sowie ein α -aryliertes Keton im Fall des sekundären Alkohols **205b** (Tabelle 10, Eintrag 3). In der Literatur ist bekannt, dass Aldehyde unter Palladium-Katalyse in der α -Position aryliert werden können.^[136] Eine Oxidation des Alkohols zum Aldehyd könnte durch die Palladium(II)-Spezies erfolgen^[137], hierzu wird jedoch in der Regel Sauerstoff benötigt, der unter den Reaktionsbedingungen eigentlich nicht vorhanden sein sollte. Es konnte gezeigt werden, dass Keton **208** unter den getesteten Reaktionsbedingungen tatsächlich aus Aldehyd **221** dargestellt werden konnte, jedoch in einer deutlich unsaubereren Reaktion und in deutlich geringerer Ausbeute als beim Einsatz von Alkohol **205a** als Edukt. Zudem wurde Keton **208** in moderater Ausbeute isoliert. Zusammenfassend lässt sich an dieser Stelle sagen, dass die ungewöhnliche Kupplung zwischen Alkohol **205a** und 2-Bromnaphthalin (**200**) sich zwar teilweise auf andere Substrate übertragen ließ, jedoch keine der durchgeführten Reaktionen die korrespondierenden Produkte in vergleichbaren Ausbeuten lieferte. Darüber hinaus verliefen die Reaktionen weniger sauber und es wurden verschiedene, teils nicht identifizierte, Nebenprodukte isoliert.

Tabelle 10: Screening verschiedener Alkohole als Substrate für die Reaktion mit 2-Bromnaphthalin (**200**) unter den optimierten Bedingungen nach Wolfe *et al.*


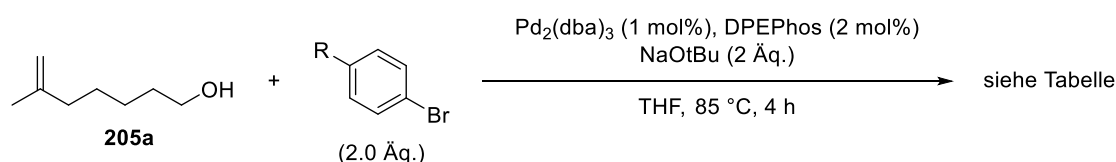
| # | Alkohol | Identifizierte(s) Produkt(e) | Anmerkung |
|-----------------------|---------|------------------------------|--|
| 1 ^{a)} | | | Vollständiger Umsatz; weitere nicht identifizierte Produkte |
| 2 ^{a)} | | | Vollständiger Umsatz; weitere nicht identifizierte Produkte |
| 3 ^{a)} | | | Vollständiger Umsatz weitere nicht identifizierte Produkte |
| 4 ^{b)} | | | Umsatz nicht detektierbar; weiteres nicht identifiziertes Produkt |
| 5 ^{b)} | | | Vollständiger Umsatz; weiteres nicht identifiziertes Produkt |
| 6 ^{b)} | | | Vollständiger Umsatz; weitere nicht identifizierte Produkte |
| Nicht sauber erhalten | | | |
| 7 ^{a)} | | | Vollständiger Umsatz; weiteres nicht identifiziertes Produkt |

Alle Einträge wurden in einem 0.12 mmol-Maßstab des verwendeten Alkohols durchgeführt. THF wurde über die freeze-pump-thaw-Technik entgast.

a) Das verwendete THF wurde mit Benzophenon als Feuchtigkeits- und Luftindikator über Natrium refluxiert und abdestilliert. b) Es wurde kommerziell erwerbliches THF (99.5%, Extra Dry over Molecular Sieve, Stabilized, AcroSeal®) verwendet.

Abschließend sollte untersucht werden, ob sich die Kupplung zwischen Alkohol **205a** und 2-Bromnaphthalin (**200**) auf andere Arylbromide ausweiten lässt. Dazu wurden Brombenzol (**226**), 4-Bromanisol (**227**) und 4-Brombenzonnitril (**228**) eingesetzt (vgl. Tabelle 11). Spuren des korrespondierenden Produktes wurden hierbei bei Einsatz von Brombenzol (**226**) isoliert, welches jedoch in einem nicht vollständig trennbaren Gemisch verschiedener Produkte vorlag. Mit dem elektronenreichen Arylbromid **227** wurde kein erwartetes Produkt gebildet, jedoch wurden in der Mischung der Produkte Aldehyd-Signale identifiziert. Der Einsatz des elektronenarmen 4-Brombenzonnitrils (**228**) führte zu der Isolation einer geringen Menge an gewünschtem Produkt, jedoch verlief auch diese Reaktion weniger sauber als die mit 2-Bromnaphthalin (**200**). Somit konnte die Reaktivität von 2-Bromnaphthalin (**200**) an dieser Stelle nicht auf andere Arylbromide übertragen werden.

Tabelle 11: Screening verschiedener Arylbromide in der Reaktion mit Alkohol **205a**.



| # | R | Identifiziertes Produkt | Anmerkung |
|---|-----------------------|----------------------------|--|
| 1 | H (226) | 229 (Spuren) | Kein vollständiger Umsatz; Produktgemisch; nicht vollständig trennbar und definierbar |
| 2 | OMe (227) | - | Vollständiger Umsatz; Kein erwartetes Produkt gebildet; Aldehyd-Signale |
| 3 | CN (228) | 230 (13%) | vollständiger Umsatz; weitere nicht identifizierte Produkte |

Alle Einträge wurden in einem 0.12 mmol-Maßstab (15 mg **205a**) durchgeführt. Das verwendete THF wurde mit Benzophenon als Feuchtigkeits- und Luftindikator über Natrium refluxiert und abdestilliert und anschließend über die freeze-pump-thaw-Technik entgast.

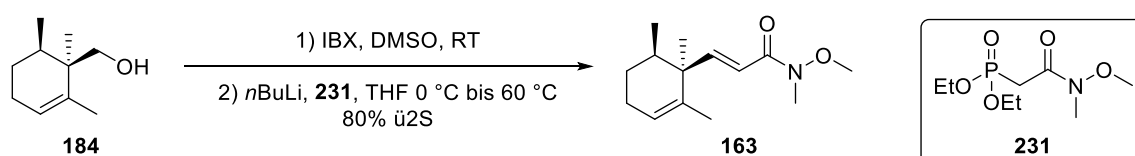
Zusammenfassend ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass die geplante Carboalkoxylierung nach Wolfe nicht auf die Synthese von Halioxepin übertragen werden konnte. Selbst mit den Modells substraten **205a** und **205b** war es unter den Reaktionsbedingungen nicht möglich, Tetrahydrooxepine darzustellen. Anstelle dessen wurde jedoch eine ungewöhnliche Kupplung zwischen Alkohol **205a** und 2-Bromnaphthalin (**200**) beobachtet, bei welcher im Produkt ein Kohlenstoffatom weniger vorhanden war, als in den Edukten. Eine solche Transformation war nicht bekannt, weshalb verschiedene Untersuchungen hierzu durchgeführt wurden. Die Reaktion ließ sich unter den

getesteten Bedingungen jedoch nur in geringem Maß auf andere Alkohole und Arylbromide übertragen und verlief in den meisten Fällen weniger sauber. Eine Optimierung der Reaktionsbedingungen könnte hier möglicherweise zu besseren Ergebnissen führen. Ebenso könnte eine Aufklärung eines Mechanismus helfen, die Reaktion auch auf andere Substrate auszuweiten. Erste Hinweise zu Intermediaten könnten hier bereits aus isolierten Nebenprodukten entnommen werden. Aus zeitlichen Gründen wurden diese Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht weitergeführt.

3.4.3 Synthetische Studien zu Route III

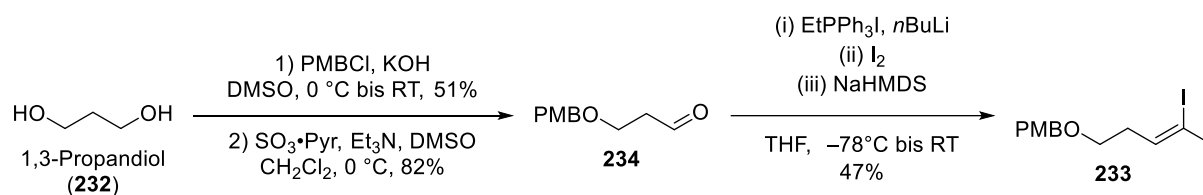
Aufgrund der zuvor beschriebenen Probleme, Alkohol **184** in ein Halogenid zu überführen um somit eine Kreuzkupplung oder Carboalkoxylierung durchführen zu können, sollte ein anderer synthetischer Ansatz untersucht werden. Hierbei soll Alkohol **184** weiterhin als Intermediat verwendet werden, jedoch sollen in einem linearen Ansatz zunächst die Kohlenstoffatome C1 bis C8 eingeführt werden und anschließend die Cycloetherifizierung zum Aufbau des Tetrahydrooxepins durchgeführt werden.

Die Synthesesequenz startete mit der Oxidation von Alkohol **184** zum entsprechenden Aldehyd, welcher in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung mit Phosphonat **231**^[138] zum α,β -ungesättigten Weinreb-Amid **163** umgesetzt wurde. Über zwei Stufen wurde hier eine gute Ausbeute erzielt.

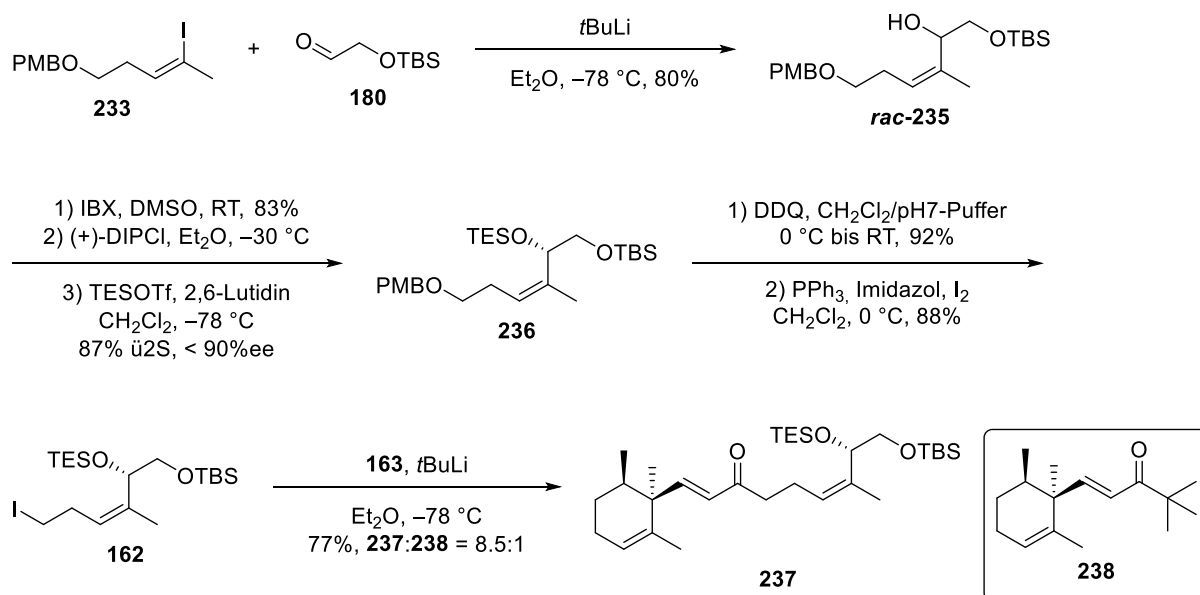


Schema 52: Synthese von Weinreb-Amid **163**.

Für den Aufbau der östlichen C1 bis C8-Einheit wurde 1,3-Propandiol (**232**) zunächst in den *mono*-PMB-Ether überführt^[139], welches mit moderater Ausbeute gelang, da hierbei auch der *bis*-PMB-Ether in nennenswerten Mengen erhalten wurde. Anschließende Parikh-Doering-Oxidation^[140] gefolgt von einer Zhao-Stork-Olefinierung^[114,115] lieferte das benötigte Methyl-substituierte *Z*-Vinyljodid **233**. Die erzielte Ausbeute liegt dabei in einem für diese Transformation normalen Bereich^[115].


 Schema 53: Synthese von Vinyljodid **233**.

Durch anschließenden Iod-Lithium-Austausch an **233** und Addition des generierten Lithiumorganyls auf Aldehyd **180** wurde Allylalkohol *rac*-**235** in guter Ausbeute als Racemat erhalten. Um das benötigte C2-Enantiomer zu erhalten, wurde eine Sequenz aus Oxidation und enantioselektiver Reduktion mit (+)-B-Chlorodiisopinocampheylboran angeschlossen. Der erhaltene Allylalkohol konnte auf dieser Stufe jedoch nicht sauber erhalten werden. Das Überführen in den korrespondierenden TES-Ether **236** führte aber dazu, dass die zuvor nicht abtrennbaren Verunreinigungen entfernt werden konnten. Über beide Stufen wurde eine sehr gute Ausbeute erzielt, sowie eine sehr gute Stereoselektivität bei der Reduktion. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration sowie des Enantiomerenüberschusses erfolgte nach der Mosher-Ester-Methode^[96,95], wofür ein Teil des TES-Ethers **236** wieder entschützt wurde (vgl. Abschnitt 4.4.3). Für eine mögliche Verkürzung der Sequenz wurde zudem eine Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung von Vinyljodid **233** und Aldehyd **180** untersucht, da diese mit einem chiralen Liganden auch in einer Stufe das benötigte Enantiomer liefern könnte. Hierbei wurde jedoch nur wenig Umsatz, sowie eine Isomerisierung der Doppelbindung beobachtet, weshalb keine weiteren Studien hierzu durchgeführt wurden. In der weiteren Synthesesequenz wurde PMB-Ether **236** mithilfe von 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone gespalten und der erhaltene Alkohol in einer Appel-Reaktion^[106] zum entsprechenden Iodid **162** umgesetzt. Dieses wurde anschließend mit *tert*-Butyllithium in das Lithiumorganyl überführt, welches *in situ* auf Weinreb-Amid **163** addiert wurde. Das benötigte Enon **237** wurde hierbei in guter Ausbeute erhalten, konnte jedoch nicht vom Nebenprodukt **238** abgetrennt werden, welches aus der Addition von *tert*-Butyllithium auf Weinreb-Amid **163** resultierte. Versuche, die Bildung des Nebenproduktes zu unterdrücken, indem die Äquivalente an *tert*-Butyllithium verringert wurden, sowie Rührzeiten des Iod-Lithium-Austausches verlängert wurden, brachten keinen Erfolg. Da sich über die nächsten Stufen zeigte, dass Enon **238** schrittweise abgetrennt werden konnte, wurde auf weitere Optimierungen verzichtet.

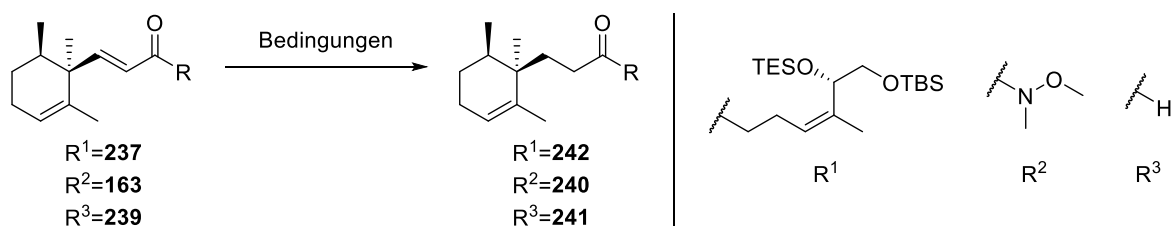


Schema 54: Synthese von Iodid **162** mit anschließender Fragmentkupplung zu Enon **237**.

Anschließend sollte eine 1,4-Reduktion von Enon **237** erfolgen, welche zunächst problematisch war, sodass verschiedene Bedingungen untersucht wurden. Darüber hinaus wurde auch die konjugierte Reduktion von Weinreb-Amid **163** und Aldehyd **239** (durch Reduktion von **163** mit Diisobutylaluminiumhydrid erhalten) überprüft, da es ebenfalls möglich wäre, Iodid **162** auf **240** oder **241** zu addieren (vgl. Tabelle 12). Zunächst wurde eine Kombination aus Natriumborhydrid und Kupfer(II)-Chlorid für die konjugierte Reduktion von Weinreb-Amid **163** getestet, bei welcher *in situ* Kupferborid gebildet wird. Diese Methode fand in der Literatur Anwendung für die 1,4- und 1,6-Reduktion von Estern bzw. Lactonen.^[141,66] Im betrachteten Fall wurde jedoch kein Umsatz des Eduktes beobachtet (Eintrag 1). Des Weiteren wurden Amid **163** und Enon **237** mit dem Strykers-Reagenz^[142] umgesetzt, wobei jedoch keinerlei Umsatz der Edukte zu beobachten war (Eintrag 2 und 3). Darüber hinaus wurde auch der Einsatz von Raney-Nickel für die konjugierte Reduktion von Amid **163** und Enon **237** untersucht, auch hierbei zeigte sich kein Umsatz der Startmaterialien.^[143] Saegusa und Tsuda beschreiben eine Methode zur selektiven 1,4-Reduktion von α,β -ungesättigten Ketonen und Estern, welche Methylkupfer (*in situ* aus Methyllithium und Kupferiodid generiert) in Gegenwart von Diisobutylaluminiumhydrid und Hexamethylphosphorsäuretriamid nutzt.^[144] Die verwendeten Bedingungen wurden auf Enon **237** und Amid **163** übertragen, wobei in beiden Fällen die Bildung der gewünschten Produkte beobachtet werden konnte (Eintrag 6 und 7), jedoch kein vollständiger Umsatz erzielt wurde, sowie die Bildung der 1,2-Reduktionsprodukte beobachtet wurde. Um die unerwünschte 1,2-Reduktion zu unterdrücken, wurde versucht die Reaktion bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ anstelle von $-50\text{ }^\circ\text{C}$ durchzuführen. Für Amid **163** wurde dabei jedoch kein Umsatz des Eduktes mehr beobachtet. Aldehyd **239** konnte unter diesen Bedingungen zu einer Mischung aus dem gewünschten Produkt **241** und dem

1,2-Reduktionsprodukt umgesetzt werden. Darüber hinaus wurde der Einsatz des Lindlar-Katalysators^[145] getestet, da mit diesem in wenigen Fällen bereits eine selektive konjugierte Reduktion auch in Anwesenheit anderer Olefine beobachtet wurde.^[146] Für Amid **163** und Aldehyd **239** konnte jedoch keine Reaktivität beobachtet werden (Eintrag 10 und 11). Die Verwendung von Palladium auf Aktivkohle in Kombination mit Wasserstoff sollte ebenfalls auf eine mögliche Selektivität überprüft werden, dies führte jedoch zur vollständigen Reduktion beider Olefine in Weinreb-Amid **163**.

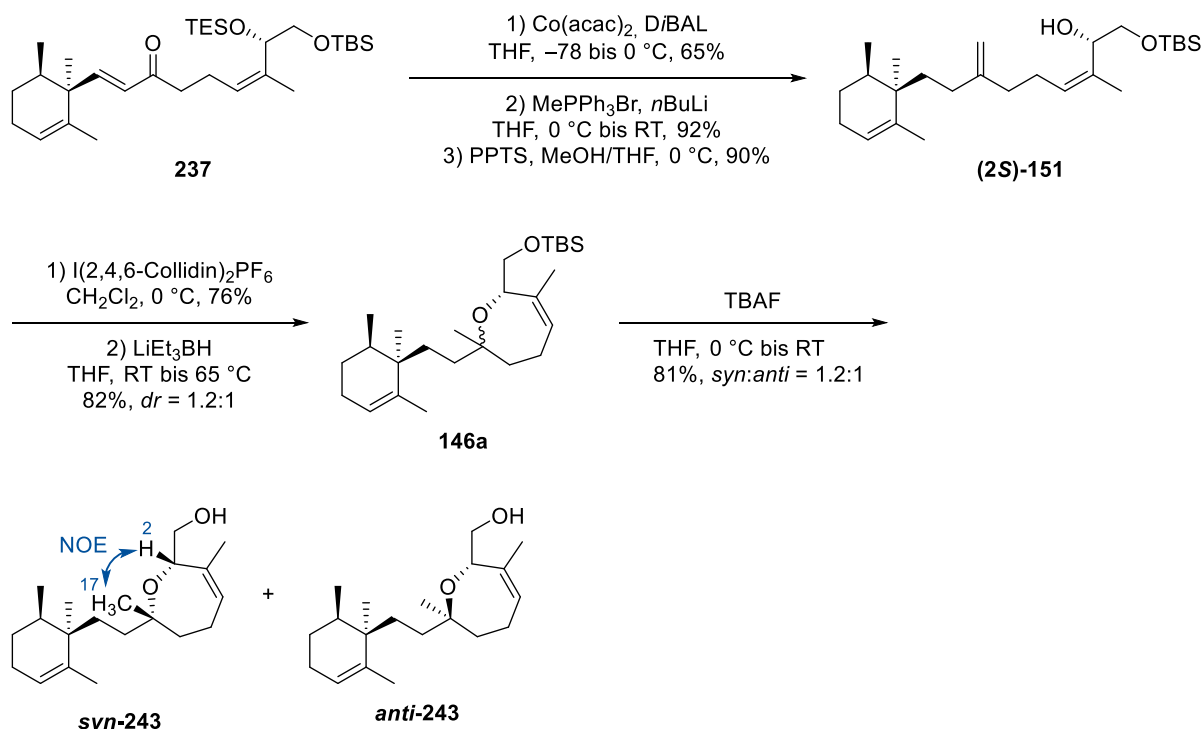
Tabelle 12: Versuche zur 1,4-Reduktion von Enon **237**, Weinreb-Amid **163** und Aldehyd **239**.



| # | Substrat | Bedingungen | Ergebnis |
|------------------|------------|---|---|
| 1 | 163 | CuCl ₂ , NaBH ₄ , EtOH, 0 °C, 3 h | Kein Umsatz |
| 2 | 163 | [PPh ₃ CuH] ₆ , Toluol/H ₂ O (400:1), RT, 18 h | Kein Umsatz |
| 3 | 237 | [PPh ₃ CuH] ₆ , Toluol/H ₂ O (400:1), RT, 18 h | Kein Umsatz |
| 4 | 163 | Raney-Ni (50% in H ₂ O), THF, 0 °C bis RT, 19.5 h | Kein Umsatz |
| 5 | 237 | Raney-Ni (50% in H ₂ O), THF, 0 °C bis RT, 19.5 h | Kein Umsatz |
| 6 | 163 | DiBAL, HMPA, CuI, MeLi, THF, -50 °C, 2 h | 1:1:4= 239:163:240 |
| 7 | 237 | DiBAL, HMPA, CuI, MeLi, THF, -50 °C, 2 h | 1:2.4= 242:237 ; zusätzlich 1,2-Reduktion |
| 8 | 163 | DiBAL, HMPA, CuI, MeLi, THF, -78 °C, 2 h | Kein Umsatz |
| 9 | 239 | DiBAL, HMPA, CuI, MeLi, THF, -78 °C, 2 h | 1:1-Mischung aus 241 und Allylalkohol |
| 10 | 163 | Lindlar-Katalysator, H ₂ , MeOH/H ₂ O, RT, 4 h | Kein Umsatz |
| 11 | 239 | Lindlar-Katalysator, H ₂ , MeOH/H ₂ O, RT, 4 h | Kein Umsatz |
| 12 | 163 | Pd/C, H ₂ , EtOAc, RT, 2 h | Reduktion beider Olefine |
| 13 ^{a)} | 237 | DiBAL, Co(acac) ₂ , THF, -78 bis 0 °C, 5.5 h | 71% einer 2.5:1-Mischung von 242:237 ; partielle 1,2-Reduktion |
| 14 ^{b)} | 237 | DiBAL, Co(acac) ₂ , THF, -78 bis 0 °C, 3 h | 68% 242 |
| 15 ^{c)} | 237 | DiBAL, Co(acac) ₂ , THF, -78 bis 0 °C, 3.5 h | 78% 242 |
| 16 | 163 | DiBAL, Co(acac) ₂ , THF, -78 bis -10 °C, 3.5 h | Kein Umsatz |

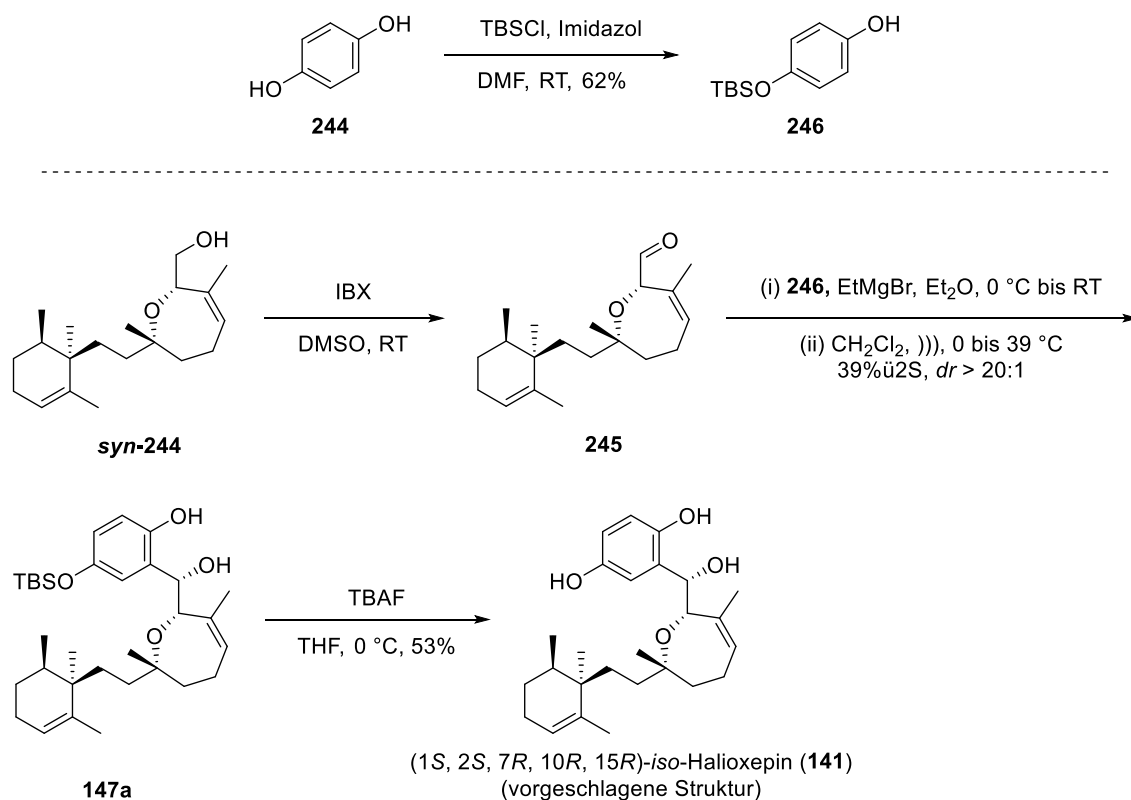
a) DiBAL (2.0 Äq.), Co(acac)₂ (2.0 Äq.); nach dem Ansetzen direkt auf 0 °C erwärmt. b) DiBAL (3.0 Äq.), Co(acac)₂ (3.0 Äq.); nach dem Ansetzen direkt auf 0 °C erwärmt. c) DiBAL (3.0 Äq.), Co(acac)₂ (3.0 Äq.); nach dem Ansetzen im Kühlbad über 3 h auf -10 °C aufwärmen gelassen, dann 30 min bei 0 °C.

Von Ikeno wurde eine erfolgreiche selektive 1,4-Reduktion verschiedener α,β -ungesättigter Ketone, Ester und Amide bei der Verwendung von Cobalt(II)-acetylacetonat mit Diisobutylaluminiumhydrid beschrieben.^[147] Die von Ikeno beschriebenen Bedingungen führten für Amid **163** zu keinem Umsatz des Eduktes. Für Enon **237** hingegen erfolgte die konjugierte Reduktion in ca. 50% Ausbeute, wobei das gewünschte Produkt **242** nicht von noch vorhandenem Edukt getrennt werden konnte, da die R_f -Werte nahezu identisch waren. Zudem wurde eine partielle 1,2-Reduktion beobachtet. Eine Erhöhung der Äquivalente an Cobalt(II)-acetylacetonat und Diisobutylaluminiumhydrid führte schließlich zu vollständigem Umsatz von Enon **237** mit guten Ausbeuten von Keton **242** (Einträge 14 und 15). Hierbei zeigte sich, dass ein langsames Aufwärmen der Reaktionsmischung gegenüber einem direkten Erwärmen auf 0 °C zu einer besseren Ausbeute führte. Beim Übertragen der Bedingungen der 1,4-Reduktion in einen größeren Maßstab traten jedoch teilweise Probleme auf. Aufgrund der nahezu identischen R_f -Werte ließ sich die Transformation schlecht per Dünnschichtchromatographie verfolgen, sodass beim Upscaling zunächst nicht immer ein vollständiger Umsatz erzielt werden konnte. In diesen Fällen führte ein erneutes Umsetzen der Mischung zu vollständigem Umsatz des Eduktes, wobei die Ausbeute jedoch teilweise niedriger war. Die anschließende Wittig-Reaktion und die selektive Entschützung des TES-Ethers zu Alkohol **151** erfolgten mit sehr guten Ausbeuten. Zudem konnte in diesen Stufen das zuvor gebildete Nebenprodukt vollständig abgetrennt werden. Für die Iodetherifizierung wurden zunächst die bereits in Kapitel 3.4.2 etablierten Bedingungen mit Bis(2,4,6-trimethylpyridin)iodonium Hexafluorophosphat^[121] als Elektrophil angewendet. Hierbei wurde Tetrahydrooxepin **146a** zunächst in einer Diastereomerenmischung erhalten, wobei auf dieser Stufe jedoch keine Trennung möglich war. Zudem war es nicht möglich aus dem ¹H-NMR ein Verhältnis der Diastereomere zu ermitteln. Nach Deiodierung mit Lithiumtriethylborhydrid bei 65 °C war weiterhin keine Trennung der Diastereomere möglich, aber es konnte ein Verhältnis von 1.2:1 ermittelt werden. Anschließend erfolgte die Entschützung des primären TBS-Ethers mit Tetrabutylammoniumfluorid, wonach eine Trennung der Diastereomere möglich war. Hierdurch war es zudem möglich, zu bestimmen bei welcher Verbindung es sich um das *syn*- und bei welcher um das *anti*-Tetrahydrooxepin handelt. Hierfür wurden NOE-Messungen für beide Diastereomere durchgeführt (vgl. dazu Abschnitt 4.4.3), bei welchen für *syn*-**243** eine Korrelation zwischen H2 und CH₃-17 gezeigt werden konnte.



Schema 55: Synthese von *syn*- und *anti*-Tetrahydrooxepin **syn-243** und **anti-243** ausgehend von Enon **237**.

Für die anschließende Installation des Hydrochinon-Fragmentes wurde zunächst Hydrochinon (**244**) als *mono*-TBS-Ether geschützt, welches in moderater Ausbeute gelang.^[148] Alkohol **syn-243** wurde mithilfe von 2-Iodoxybenzoesäure zum entsprechenden Aldehyd oxidiert. Bei der Verknüpfung von Aldehyd **syn-245** mit TBS-Hydrochinon **246** sollte die erforderliche *syn*-Stellung der Sauerstofffunktionalitäten an C1 und C2 durch den Einsatz eines Magnesium-Phenolates basierend auf **246** erreicht werden. Casiraghi und Cornia beschrieben für Aldehyde mit einem Sauerstoff- oder Stickstoff-substituierten chiralen α -Zentrum, dass dieses ebenso wie der Aldehyd vom Magnesium chelatisiert werden kann und somit die *syn*-Produkte erhalten werden.^[149] Dieses entspricht auch der Erwartung nach dem Cram-Chelat-Modell.^[122] Da auch der Ether-Sauerstoff in Aldehyd **245** vom Magnesium chelatisiert werden könnte, sollten sich die Bedingungen übertragen lassen. Beim Anwenden der von Casiraghi und Cornia beschriebenen Bedingungen auf Aldehyd **245** zeigte sich bei 0 °C im Ultraschallbad zunächst keine Produktbildung, ein Aufwärmen der Reaktionsmischung führte jedoch zur Bildung des gewünschten Produktes. Alkohol **147a** wurde mit hoher Selektivität für das gewünschte *syn*-Diastereomer erhalten, welches exemplarisch für Alkohol **247** gezeigt wurde (vgl. Schema 57). Anschließende Entschützung mit Tetrabutylammoniumfluorid lieferte die erste Zielstruktur dieses Projektes, (1*R*, 2*R*, 7*S*, 10*R*, 15*R*)-*iso*-Halioxepin (**141**). Ein Vergleich des ^1H -NMR-Spektrums von **141** mit dem des isolierten Naturstoffs zeigte jedoch, dass es sich nicht um die gleichen Strukturen handelte (vgl. Abbildung 21).



Schema 56: Abschluss der Synthese von (1S, 2S, 7R, 10R, 15R)-*iso*-Halioxepin (**141**) (vorgeschlagene Struktur von Halioxepin und erste Zielstruktur der Arbeit).

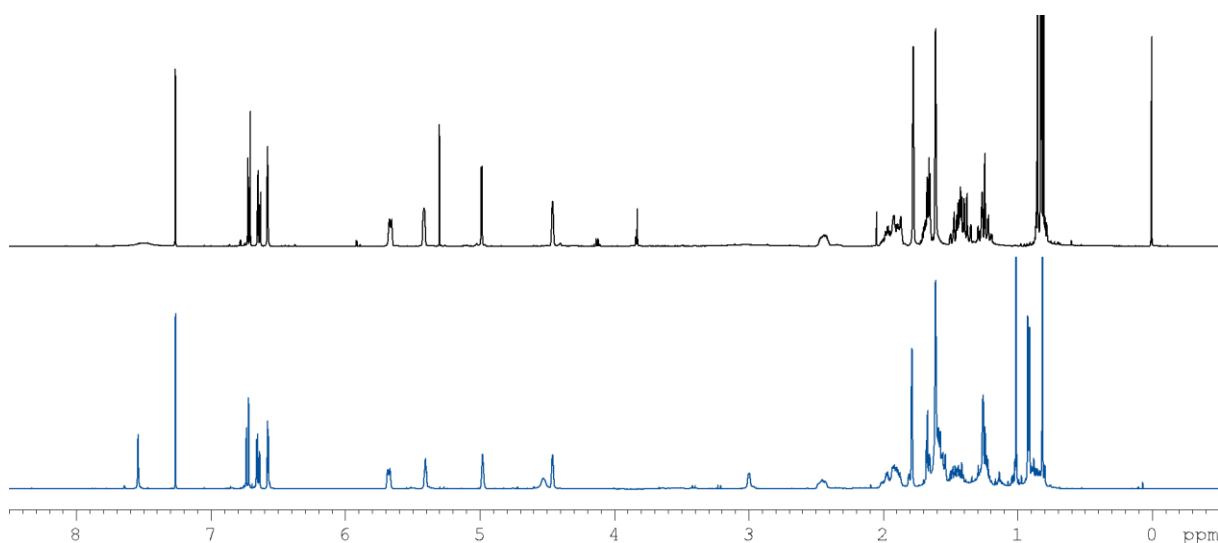
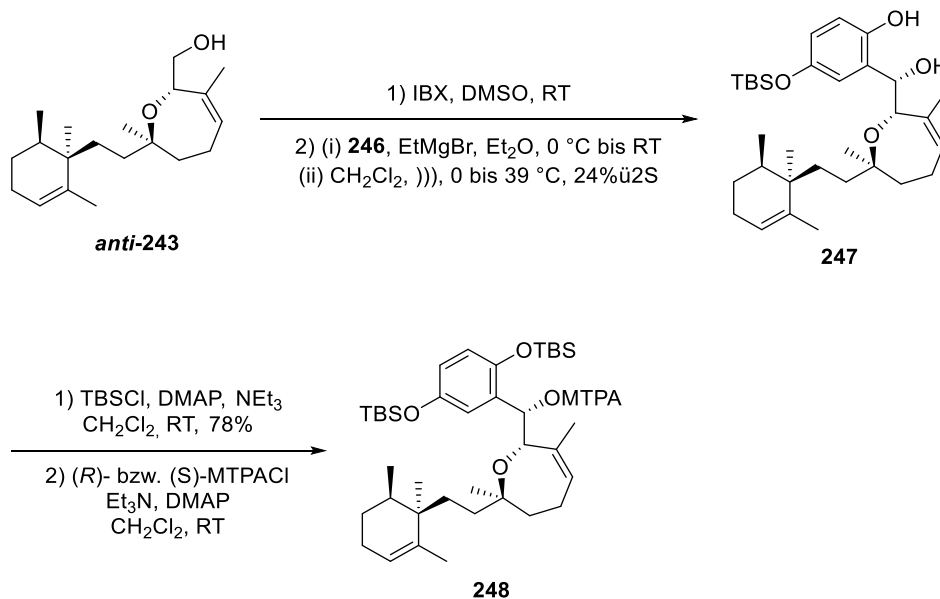


Abbildung 21: Vergleich des ¹H-NMR-Spektrums von (1S, 2S, 7R, 10R, 15R)-*iso*-Halioxepin (**141**) (unten, blau) mit dem authentischen Halioxepin von Tanaka *et al.* (oben, schwarz).

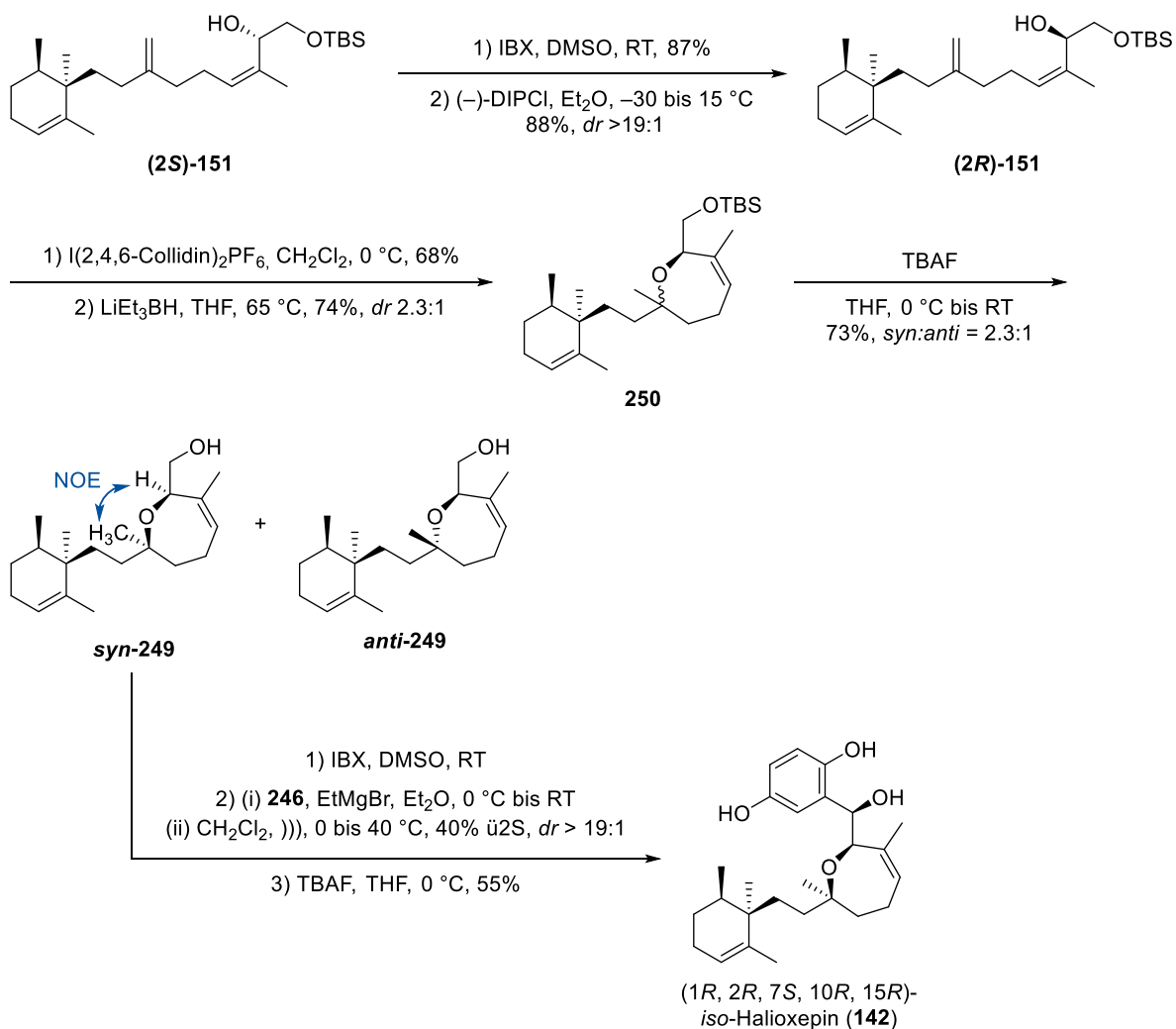
Die Stereochemie des neu aufgebauten Alkohols an C1 wurde, auf Grund von geringen Materialmengen an Diol **147a**, exemplarisch für Diol **247** bestätigt (vgl. hierzu auch Abbildung 51, S. 266), welches aus *anti*-**243** unter den oben für Alkohol *syn*-**243** beschriebenen Bedingungen erhalten wurde. Die freie Hydroxy-Funktion am Hydrochinon wurde dazu zunächst als TBS-Ether geschützt, welches mit guter Ausbeute gelang. Anschließend wurden die (*R*)- und (*S*)-Mosher-Ester **248** dargestellt, deren Auswertung die (*S*)-Konfiguration, und damit eine *syn*-Anordnung der

Sauerstofffunktionalitäten an C1 und C2, ergab. Da das α -chirale Zentrum das gleiche ist, wie in Aldehyd **245**, kann davon ausgegangen werden, dass auch im oberen Fall eine *syn*-Anordnung vorliegt.



Schema 57: Synthese von Diol **247** mit anschließender TBS-Schützung und Synthese der Mosher-Ester **248**.

Nachdem die Spektren von *iso*-Halioxepin **141** nicht mit denen des authentischen Materials übereinstimmten, wurde davon ausgegangen, dass es sich bei der zweiten von Tanaka *et al.* vorgeschlagenen Struktur (*1R**, *2R**, *7S**, *10R**, *15R**-Konfiguration), um den Naturstoff handelt. Um dieses Diastereomer darzustellen, konnte auf Alkohol (**2S**)-**151** aus der bisherigen Synthese zurückgegriffen werden. Da die Konfiguration der Zentren an C1 und C7 von jener an C2 abhängt, wurde die Konfiguration an C2 durch eine Sequenz aus Oxidation und enantioselektiver Reduktion mit (–)-B-Chlorodi*isopinocampheyl*boran invertiert, welches in sehr guter Ausbeute und Selektivität Alkohol (**2R**)-**151** lieferte. Anschließend wurden die bereits für Alkohol (**2S**)-**151** etablierten Transformationen durchgeführt, um die Tetrahydrooxepine **249** darzustellen. Beide erhaltenen Diastereomere ließen sich auf dieser Stufe wieder trennen und über NOE-Messungen konnte erneut eine Zuordnung des *syn*- und *anti*-Diastereomeres erfolgen. Alkohol *syn*-**249** wurde anschließend oxidiert und der erhaltene Aldehyd in die bereits oben beschriebene Aldol-artige Addition von Hydrochinon **246** eingesetzt. Die darauf folgende Entschützung des TBS-Ethers führte schließlich zur zweiten Zielstruktur, (*1R*, *2R*, *7S*, *10R*, *15R*)-*iso*-Halioxepin (**142**). Jedoch passten auch an dieser Stelle das ¹H-NMR-Spektrum des synthetisierten Diastereomeres **142** nicht mit dem des isolierten Naturstoffs überein (vgl. Abbildung 22).



Schema 58: Synthese des zweiten Zielmoleküls (1R, 2R, 7S, 10R, 15R)-*iso*-Halioxepin (**142**) ausgehend von Alkohol **(2R)-151**.

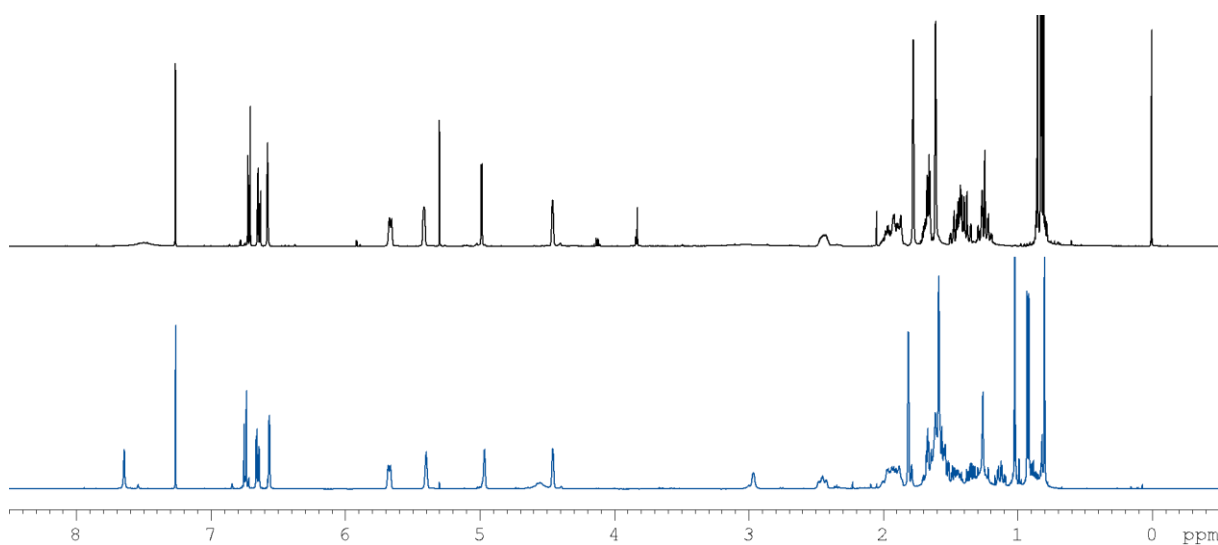


Abbildung 22: Vergleich des ¹H-NMR-Spektrums von (1R, 2R, 7S, 10R, 15R)-*iso*-Halioxepin (**142**) (unten, blau) mit dem authentischen Halioxepin von Tanaka *et al.* (oben, schwarz).

Im Vergleich der Spektren von **141** und **142** mit dem des isolierten Halioxepin fällt auf, dass die Spektren im Bereich zwischen 0.5 und 2 ppm relativ große Abweichungen zeigen, während im Bereich zwischen 2 und 7 ppm nur geringe Unterschiede zu erkennen sind. (vgl. hierfür auch Abschnitt 3.5)

3.4.4 Studien zu den neuen Zielstrukturen 251 und 252

3.4.4.1 Analyse der NMR-Daten und retrosynthetische Änderungen

Die von den Isolatoren zur Strukturaufklärung genutzten Daten wurden im Folgenden genauer überprüft, da die NMR-Spektren der vorgeschlagenen Strukturen für Halioxepin (**141** und **142**) beide nicht mit denen des isolierten Naturstoffs übereinstimmten. Dabei fiel auf, dass als Grundlage für die postulierte relative *anti*-Stereochemie zwischen C10 und C15 im Cyclohexen-Teil ein NOE zwischen H15 und Me-18 angegeben wurde. Mithilfe eines Molekülmodells wurde jedoch deutlich, dass dieser NOE ebenso auftreten könnte, wenn die beiden Methylgruppen Me-18 und Me-20 *syn*-ständig angeordnet wären. Mit dieser Erkenntnis wurde in der Literatur nach Verbindungen mit Cyclohexensubstrukturen, mit gleicher Konstitution wie sie für Halioxepin postuliert ist, gesucht. Dabei wurden Beispiele sowohl für eine *syn*-, wie auch für eine *anti*-Anordnung der betrachteten Methylgruppen gefunden. Gaspar *et al.* zeigten bereits, dass die ^{13}C -chemischen Verschiebungen für die unterschiedlichen relativen Anordnungen charakteristisch sind.^[150] Darüber hinaus finden sich beim Vergleich von weiteren Terpenen und Terpenoiden mit der *syn*- bzw. *anti*-Anordnung auch Unterschiede in der ^1H -chemischen Verschiebung. Die beobachteten Werte sind in Abbildung 23 b) für beide Diastereomere dargestellt.^[151] Im Vergleich mit den beiden bisher synthetisierten Diastereomeren **141** und **142** zeigte sich hierbei, dass die gemessenen chemischen Verschiebungen gut mit den Werten übereinstimmten, welche auch sonst für eine *anti*-Anordnung in der Literatur gefunden werden (Abbildung 23 b) und c)). Die Werte für das isolierte Halioxepin hingegen, stimmten deutlich mit den Werten für eine *syn*-Anordnung der Methylgruppen überein. Aus diesem Grund wurde angenommen, dass die tatsächliche Konfiguration von Halioxepin der Struktur **251** oder **252** entspricht. Somit stellten diese Verbindungen die neuen Zielstrukturen des Projektes dar. Welche der beiden Konfigurationen die wahrscheinlichere wäre, wurde an dieser Stelle nicht weiter untersucht. Es sollte ein synthetischer Zugang gefunden werden, welcher die Darstellung beider Diastereomere ermöglicht.

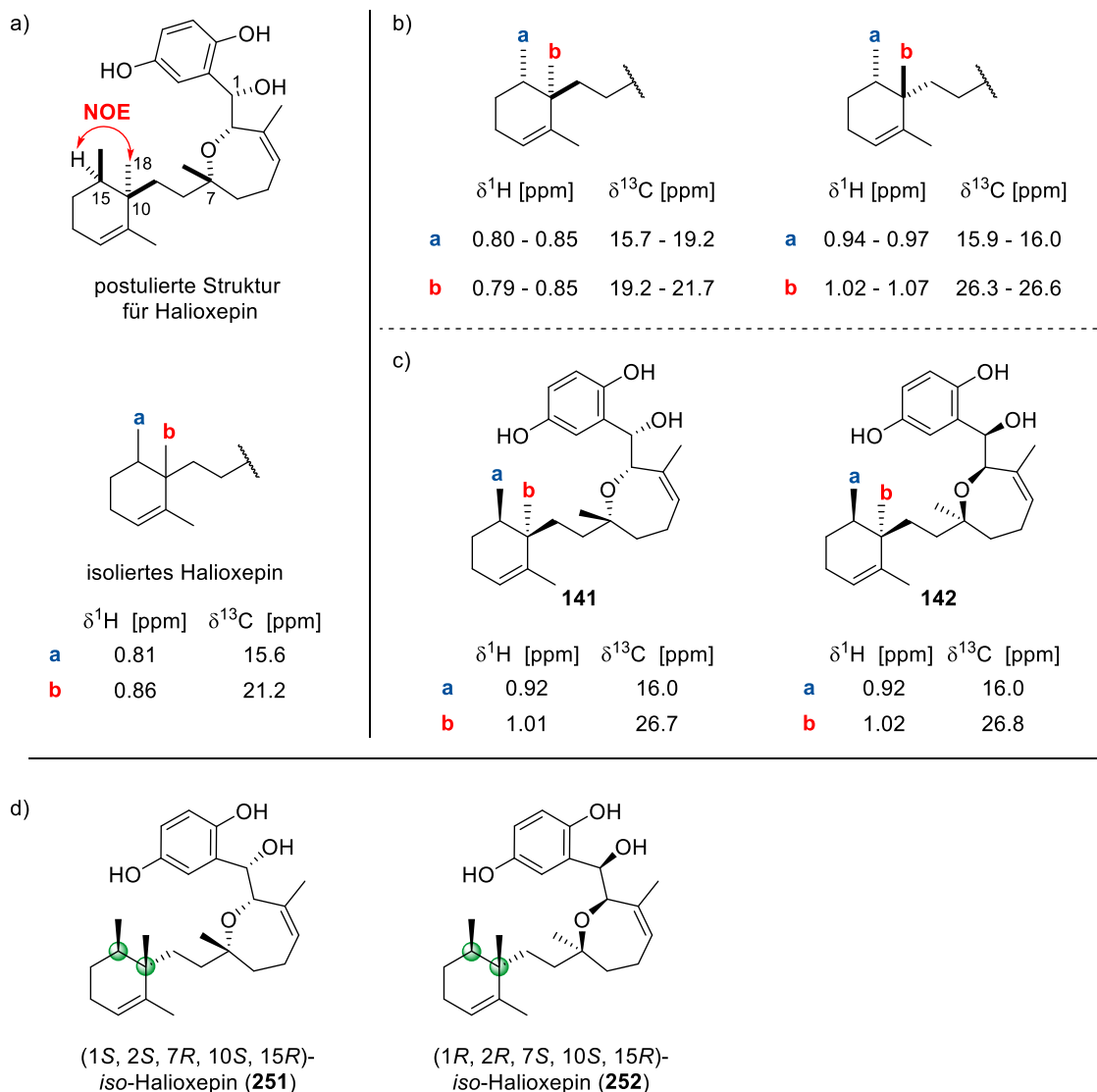
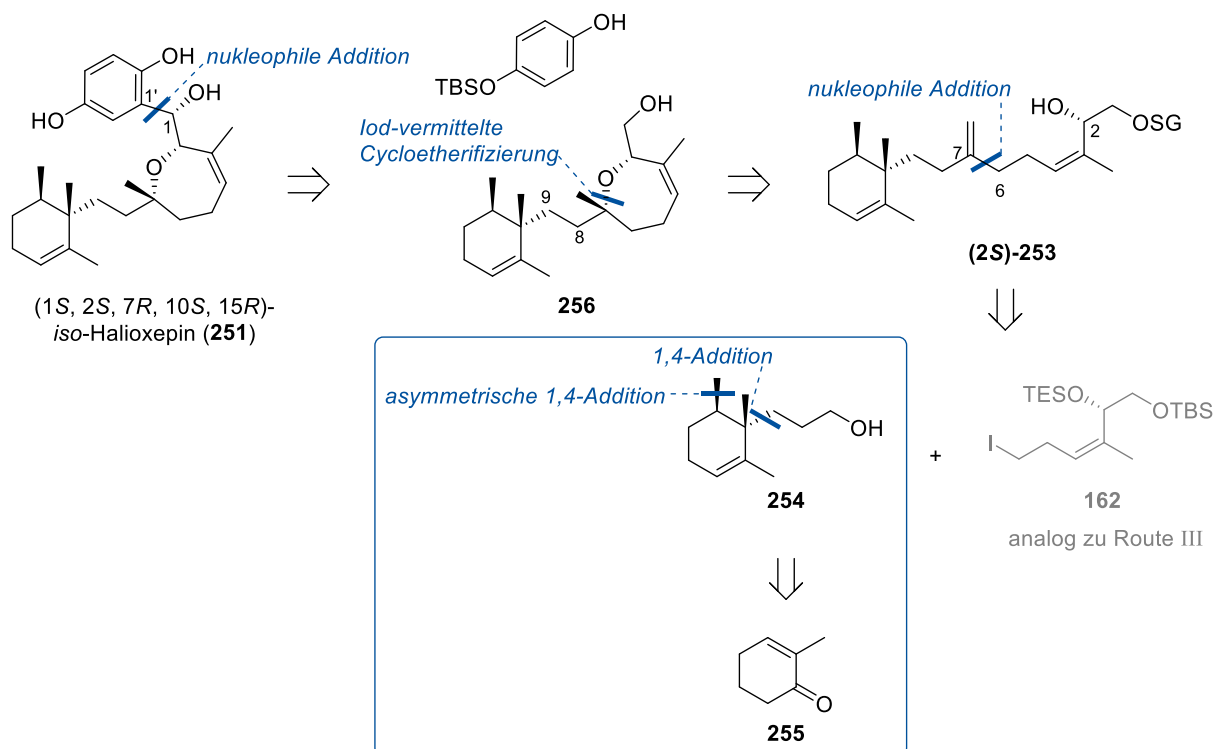


Abbildung 23: a) Von Tanaka zur Strukturaufklärung genutzter NOE und gemessene chemische Verschiebungen für die Methylgruppen 18 (hier b) und 20 (hier a) für das isolierte Halioxepin. b) In der Literatur beobachtete chemische Verschiebungen für vergleichbare Cyclohexen-Systeme mit *syn*- und *anti*-Methylgruppen. c) Gemessene chemische Verschiebungen für die Halioxepin-Diastereomere **141** und **142**. d) Neue Zielstrukturen **251** und **252**.

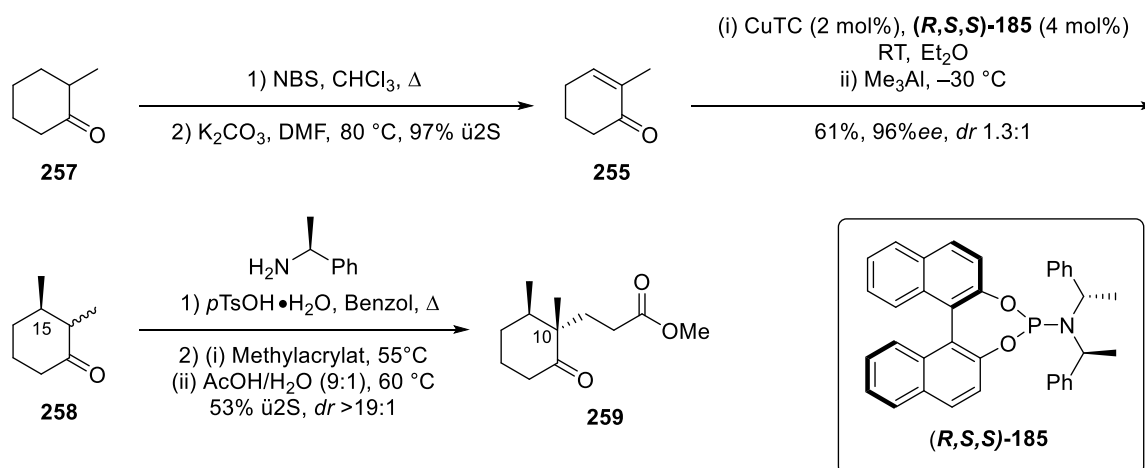
Für den synthetischen Zugang zu den neuen Zielverbindungen **251** bzw. **252** konnte prinzipiell auf die bisherigen Arbeiten aufgebaut werden. Für eine neue Retrosynthese sollten somit die letzten Schritte der Synthese gleich bleiben, eine Aldol-ähnliche Addition sollte das Hydrochinon einführen und das Stereozentrum an C1 aufbauen, nachdem das Tetrahydrooxepin aus dem linearen Vorläufer (**25**)-**253** erhalten werden sollte. Da dieser, bis auf die Konfiguration an C10, den gleichen Baustein darstellt, wie er bereits zuvor eingesetzt wurde, sollte für diesen ein ähnlicher Zugang gewählt werden. Die nukleophile Addition des lithiierten Ostfragments **162** (aus der vorherigen Syntheseroute übernommen) sollte dieses Mal an einen Aldehyd, anstatt an ein Weinreb Amid, erfolgen. Das neue Westfragment **254** sollte über eine literaturbekannte Route aus 2-Methylcyclohexenon (**255**) dargestellt werden.^[152–155]



Schema 59: Retrosynthese der neuen Zielstruktur (1S, 2S, 7R, 10S, 15R)-*iso*-Halioxepin (**251**).

3.4.4.2 Synthese des neuen Cyclohexen-Fragmentes 254

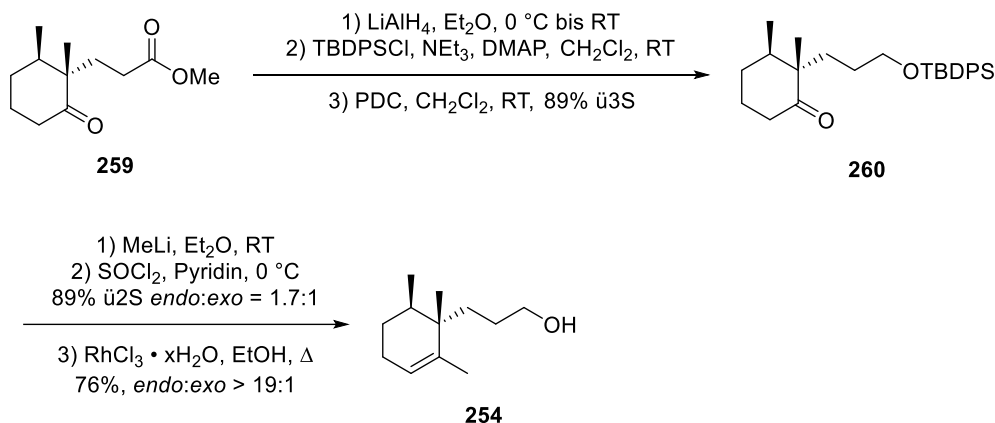
Wie bereits oben erwähnt, sollte die Synthese des neuen Westfragments **254** ausgehend von 2-Methylcyclohexenon (**255**) starten und nach einer literaturbekannten Strategie durchgeführt werden. 2-Methylcyclohexenon (**255**) wurde dafür zunächst in einer zweistufigen Sequenz aus 2-Methylcyclohexanon (**257**) dargestellt.^[156] Anschließend wurde das Stereozentrum an C15 durch eine asymmetrische 1,4-Addition aufgebaut, für welche der gleiche Phosphoramidit-Ligand genutzt wurde wie in der Synthese des alten Cyclohexen-Fragments.^[152,153] Das Stereozentrum wurde mit sehr guter Enantioselectivität aufgebaut und Keton **258** in einem Diastereomerenverhältnis von 1.3:1 von *anti*- und *syn*-Diastereomer erhalten. Das Diastereomerenverhältnis war an dieser Stelle jedoch irrelevant, da im nächsten Schritt die Bildung eines chiralen Imins gefolgt von einer 1,4-Addition an Methylacrylat zum selektiven Aufbau des Stereozentrums an C10 führten.^[154] Im Gegensatz zu der Literaturvorschrift wurden für die 1,4-Addition bessere Ergebnisse erzielt, wenn die Reaktion bei 55 °C anstelle von Raumtemperatur durchgeführt wurde.



Schema 60: Synthese von Ketoester **259** ausgehend von 2-Methylcyclohexanon (**257**).

Anschließend wurde Ketoester **259** mithilfe von Lithiumaluminiumhydrid zum korrespondierenden Diol reduziert. Der primäre Alkohol wurde in den TBDPS-Ether überführt, wobei im Gegensatz zur Literatur ein substanzieller Umsatz nur unter Zugabe von 4-(Dimethylamino)-pyridin erzielt werden konnte. Der sekundäre Alkohol wurde mithilfe von Pyridiniumdichromat zum Keton **260** reoxidiert.^[155] Darauf folgend sollte aus dem Keton das trisubstituierte Olefin generiert werden. In der Literatur wurde dieses am gleichen Substrat durch eine Sequenz aus Addition von Methylmagnesiumbromid (in Kombination mit Certrichlorid) und anschließender Eliminierung des gebildeten tertiären Alkohols mithilfe von Phosphorylchlorid und Pyridin erreicht. Die dabei erhaltene Mischung von *endo*- und *exo*-Olefin wurde danach säurekatalysiert zum *endo*-Olefin isomerisiert.^[155] Die Reproduktion der Grignard-Addition war jedoch nicht erfolgreich, da hier nur sehr geringe Ausbeuten des Produktes erhalten werden konnten. Als Alternative wurde deshalb zunächst versucht mechanistisch andere Reaktionstypen anzuwenden. Zum einen sollte das Keton in das korrespondierende *exo*-Olefin überführt werden, welches anschließend zum *endo*-Olefin isomerisiert werden könnte. Eine Wittig-Reaktion konnte an dieser Stelle jedoch nicht zum gewünschten Olefin führen. Zum anderen wurde aus dem Keton das Enol-Triflat dargestellt, welches jedoch nicht über eine Kreuzkupplung in das benötigte Olefin überführt werden konnte. Parallel ergab eine Addition von Methylolithium auf das Keton den gewünschten tertiären Alkohol in guter Ausbeute.^[157] An dieser Stelle ist jedoch zu erwähnen, dass nach der ersten Zugabe von Methylolithium kein vollständiger Umsatz erzielt werden konnte. Da auch größere Mengen Methylolithium, sowie längere Rührzeiten keine Verbesserung des Umsatzes brachten, wurde angenommen, dass ein Teil des Ketons enolisiert bevor das Nukleophil addieren kann. Wurde die Rohmischung nach dem Aufarbeiten jedoch erneut mit Methylolithium behandelt, konnte ein vollständiger Umsatz erreicht werden. Die Eliminierung konnte auch mit Thionylchlorid, anstelle von Phosphorylchlorid, in Pyridin^[158,157] durchgeführt werden. Die erhaltene Mischung aus *endo*- und *exo*-Olefin (1.7:1) sollte an dieser Stelle, wie auch in der Literatur beschrieben, säurekatalysiert zum *endo*-Olefin isomerisiert

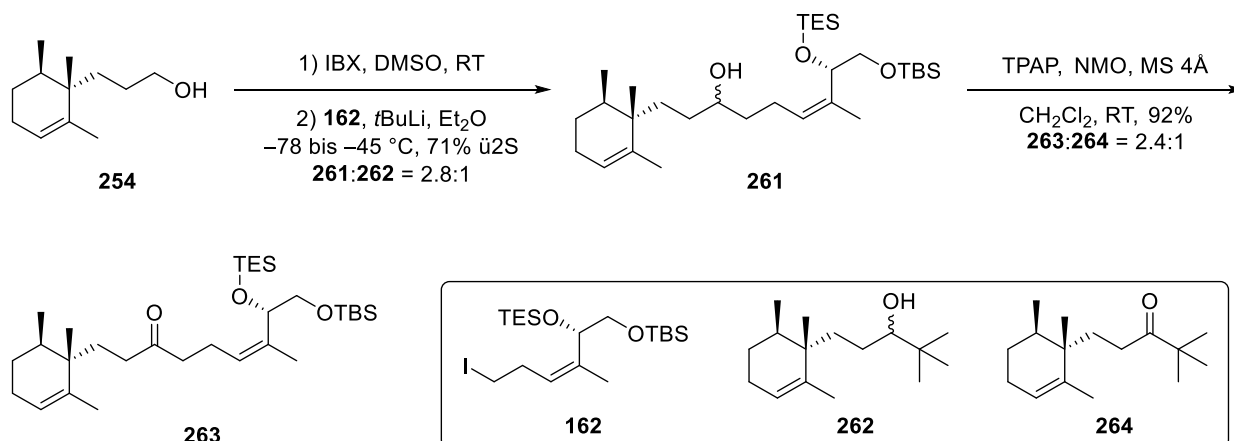
werden. Mit verschiedenen Säuren (PPTS, PTSA) zersetzte sich das Edukt jedoch hauptsächlich. Als Alternative konnte Rhodiumtrichlorid Hydrat zur Isomerisierung der Doppelbindung erfolgreich angewendet werden.^[159] Unter diesen Bedingungen war ebenso die Spaltung des TBDPS-Ethers zu beobachten, welche auch den nächsten Schritt der Synthese dargestellt hätte. Somit konnte Alkohol **254** mit einigen Änderungen der Literaturvorschriften schließlich erfolgreich erhalten werden.



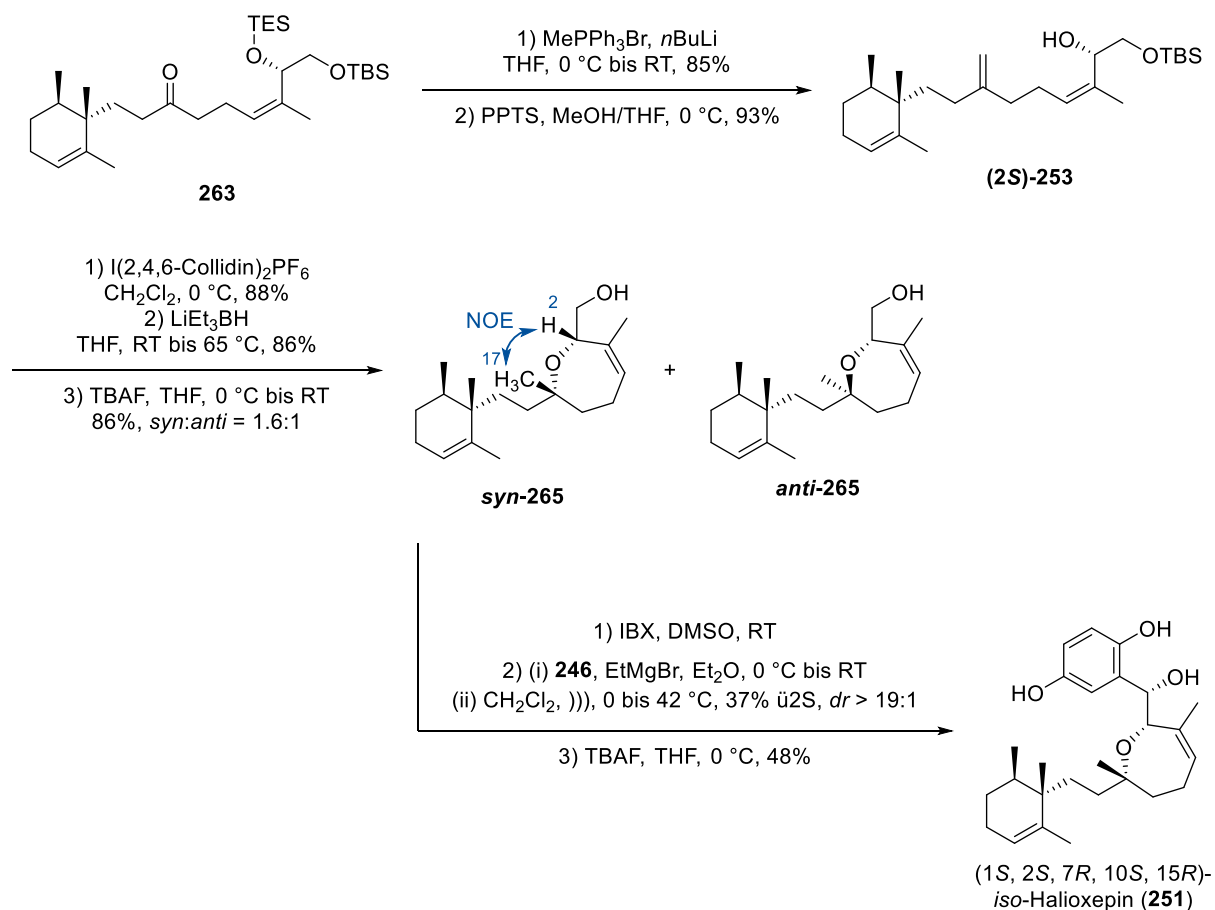
Schema 61: Abschluss der Synthese des neuen Westfragments **254**.

3.4.4.3 Kupplung der Fragmente und Abschluss der Synthesen der Diastereomere **251** und **252**

Nach der Synthese des neuen Westfragmentes **254** sollte untersucht werden, unter welchen Bedingungen eine Verknüpfung mit Ostfragment **162** möglich ist. Dazu wurde Alkohol **254** zunächst zum Aldehyd oxidiert und Iodid **162** mithilfe von *tert*-Butyllithium in das korrespondierende Lithiumorganyl überführt, welches auf den zuvor generierten Aldehyd addiert wurde. Dieses lieferte Alkohol **261** als Diastereomerenmischung in guter Ausbeute. Hierbei ist jedoch zu bemerken, dass neben dem gewünschten Produkt auch das Additionsprodukt von *tert*-Butyllithium auf den Aldehyd erhalten wurde, welches nicht vom gewünschten Produkt abgetrennt werden konnte. Versuche, die Bildung von Alkohol **262** zu unterdrücken, wurden durch Variation der Temperatur oder Verringern der Äquivalente von *tert*-Butyllithium unternommen. Hierbei wurde Alkohol **262** teilweise auch nicht mehr gebildet, dieses ging jedoch mit einer Verringerung der Ausbeute für das gewünschte Produkt **261** einher. Da angenommen wurde, dass sich das Nebenprodukt, wie auch schon jenes aus dem vorherigen Ansatz (vgl. Abschnitt 3.4.3), im Verlauf der nächsten Stufen abtrennen ließe, wurde die Bildung von **262** an dieser Stelle in Kauf genommen. Die erhaltene Diastereomerenmischung von Alkohol **261** wurde unter Ley-Bedingungen zum korrespondierenden Keton **263** oxidiert, wonach sich das Nebenprodukt **264** jedoch noch nicht nennenswert abtrennen ließ.


 Schema 62: Kupplung von Ost- **162** und Westfragment **254**.

Anschließend wurde Keton **263** in der gleichen Sequenz, wie sie für die Synthese der vorherigen Diastereomere **141** und **142** angewendet wurde, weiter umgesetzt. Dieses beinhaltete zunächst die Transformation der Ketocarbonylgruppe in das korrespondierende Olefin und die darauf folgende Spaltung des TES-Ethers zu Alkohol (**25**)-**253**. Mithilfe von Bis(2,4,6-trimethylpyridin)iodonium Hexafluorophosphat^[121] wurde das Tetrahydrooxepin aufgebaut. Anschließende Deiodierung und Freisetzung des primären Alkohols machten eine Trennung der Diastereomere möglich. Auch in diesem Fall konnte über NOE-Messungen (vgl. Abschnitt 4.4.4) gezeigt werden, bei welchem der beiden Diastereomere es sich um das benötigte *syn*-Isomer handelte. Dieses wurde, wie bereits zuvor, in leichtem Überschuss erhalten. Die darauf folgende Sequenz von Oxidation, Aldol-Addition und Entschützung lieferte das dritte Halioxepin Diastereomer, (1*S*, 2*S*, 7*R*, 10*S*, 15*R*)-*iso*-Halioxepin (**251**) (Schema 63). Ein Vergleich des ¹H-NMRs mit dem des authentischen Materials zeigte jedoch, dass es sich auch bei *iso*-Halioxepin **251** nicht um den Naturstoff handelt (vgl. Abbildung 24).



Schema 63: Abschluss der Synthese von (1S, 2S, 7R, 10S, 15R)-*iso*-Halioxepin (**251**).

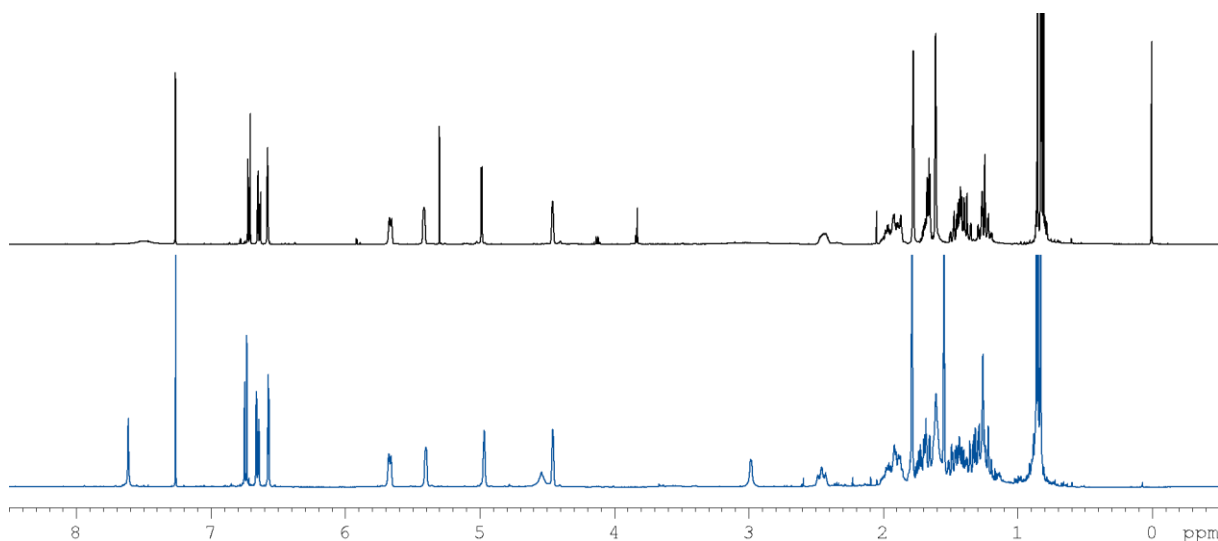
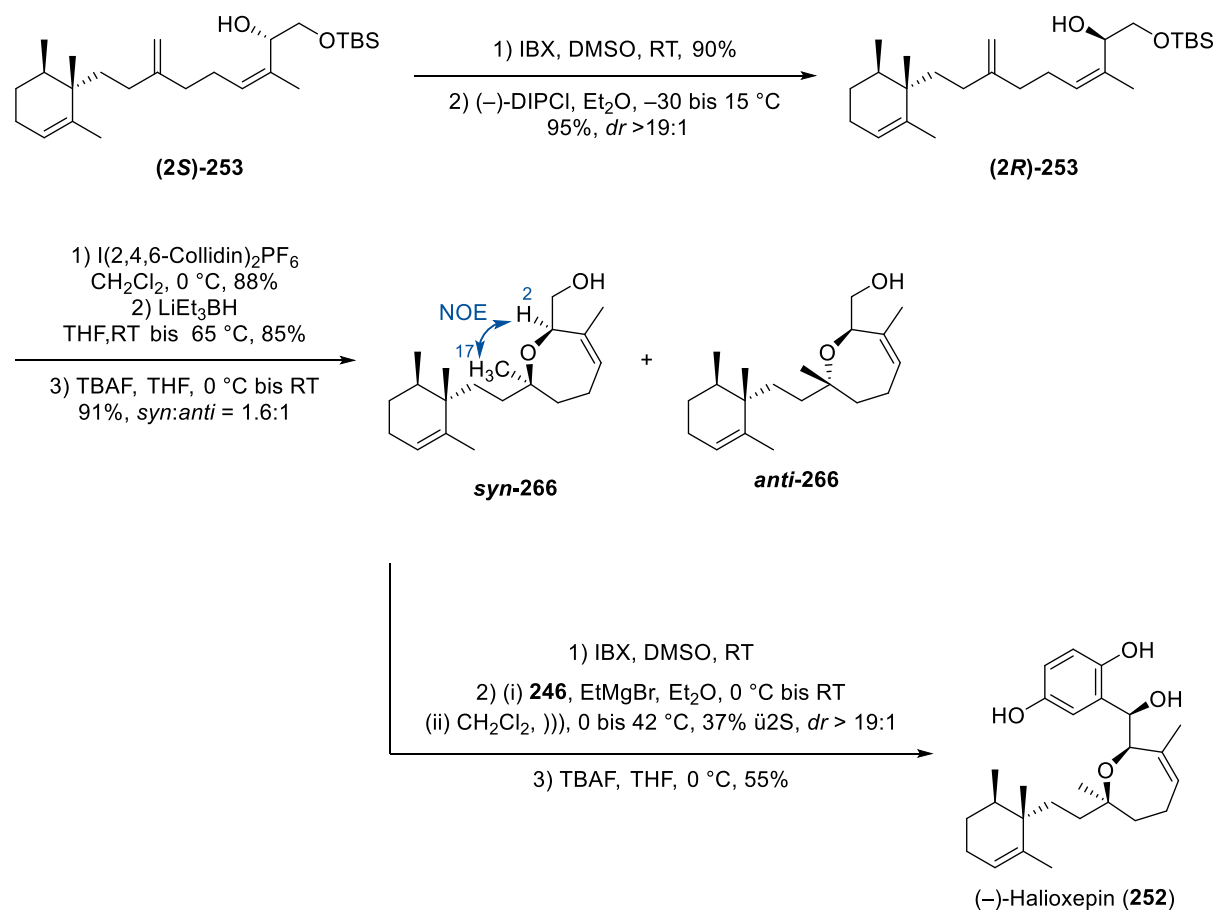


Abbildung 24: Vergleich der ¹H-NMR-Spektren von (1S, 2S, 7R, 10S, 15R)-*iso*-Halioxepin (**251**) (unten, blau) mit dem authentischen Halioxepin von Tanaka *et al.* (oben, schwarz).

An dieser Stelle ist jedoch zu erkennen, dass für den Bereich der Methylgruppen Me-18 und Me-20 eine deutlich bessere Übereinstimmung der Signale zu beobachten ist (Bereich von ca. 0.80 bis 1.00 ppm; für genauere Werte vgl. Abschnitt 3.5). Somit schien die Annahme, dass diese beiden

Methylgruppen *syn*-ständig sind, korrekt. Wie bereits in Abschnitt 3.4.4.1 erwähnt, war es ebenso möglich, dass die beiden Stereocluster im Naturstoff gegensätzlich zueinander orientiert sind. Aus diesem Grund sollte außerdem auch das (1*R*, 2*R*, 7*S*, 10*S*, 15*R*)-Analogon **252** dargestellt werden.

Für die Synthese des vierten Diastereomeres konnte auf Alkohol (**2S**)-**253** aus der vorherigen Route zurückgegriffen werden, da nur die Stereozentren an C1, C2 und C7 invertiert werden sollten, die an C10 und C15 blieben erhalten wie zuvor. Da die Konfigurationen an C7 und C1 auf der an C2 basieren, musste zunächst der Alkohol an C2 invertiert werden. Wie auch in Abschnitt 3.4.3 wurde dieses durch eine Abfolge von Oxidation und stereoselektiver Reduktion mit (–)-B-Chlorodiisopinocampheylboran erreicht. Alkohol (**2R**)-**253** wurde dann in der für die anderen Diastereomere etablierten Sequenz aus Cyclisierung, Deiodierung und Entschützung zu den Alkoholen *syn*-**266** und *anti*-**266** umgesetzt, welche auf dieser Stufe trennbar waren. Das gewünschte *syn*-Diastereomer wurde in drei weiteren Stufen zum vierten Diastereomer **252** umgesetzt. Die absolute Konfiguration an C1 wurde an dieser Stelle noch einmal über die Mosher-Ester-Methode verifiziert (vgl. Abbildung 51, S. 266).



Schema 64: Abschluss der Synthese von (–)-Halioxepin (**252**).

Ein Vergleich der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von **252** mit denen des isolierten Halioxepin zeigte an dieser Stelle Übereinstimmungen, sodass mit **252** das richtige Diastereomer dargestellt wurde

(vgl. Abbildung 25 und Abbildung 26). Ein Vergleich der optischen Aktivitäten des synthetisierten Halioxepin **252** ($[\alpha]_D^{23} = -20$; c 0.1, Methanol) mit denen der isolierten Materialien von Tanaka ($[\alpha]_D^{25} = +49$; c 0.5, Methanol)^[91] und Rodriguez ($[\alpha]_D = +14$; c 0.051, Methanol)^[92] offenbarte jedoch, dass es sich bei der synthetisierten Verbindung um das Enantiomer des Naturstoffs handelt.

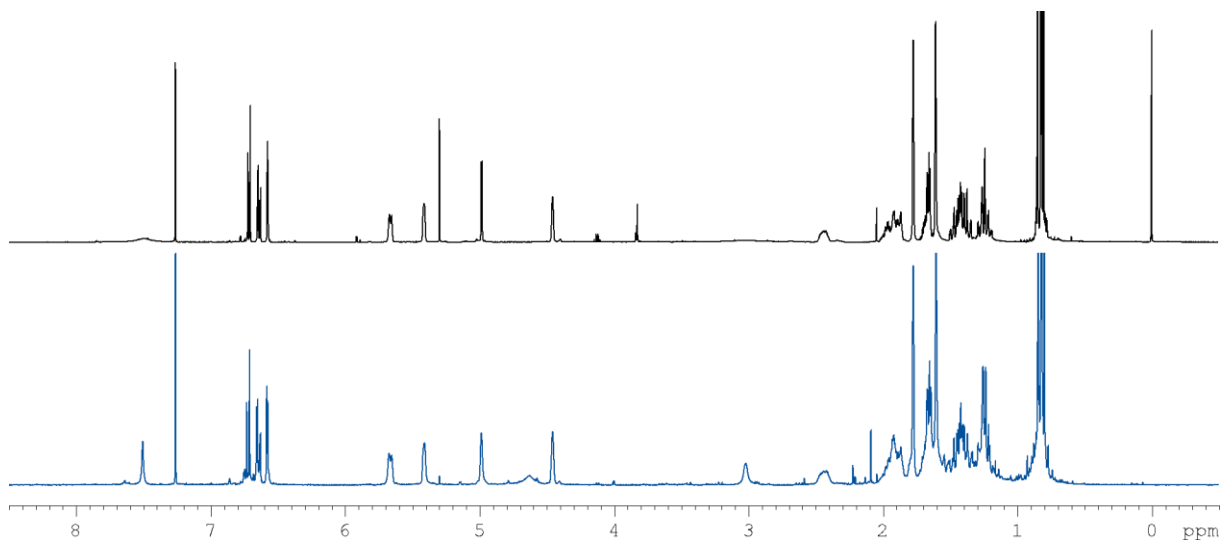


Abbildung 25: Vergleich der ¹H-NMR-Spektren (in CDCl₃) von (-)-Halioxepin (**252**) (unten, blau) mit dem authentischen Halioxepin von Tanaka *et al.* (oben, schwarz).

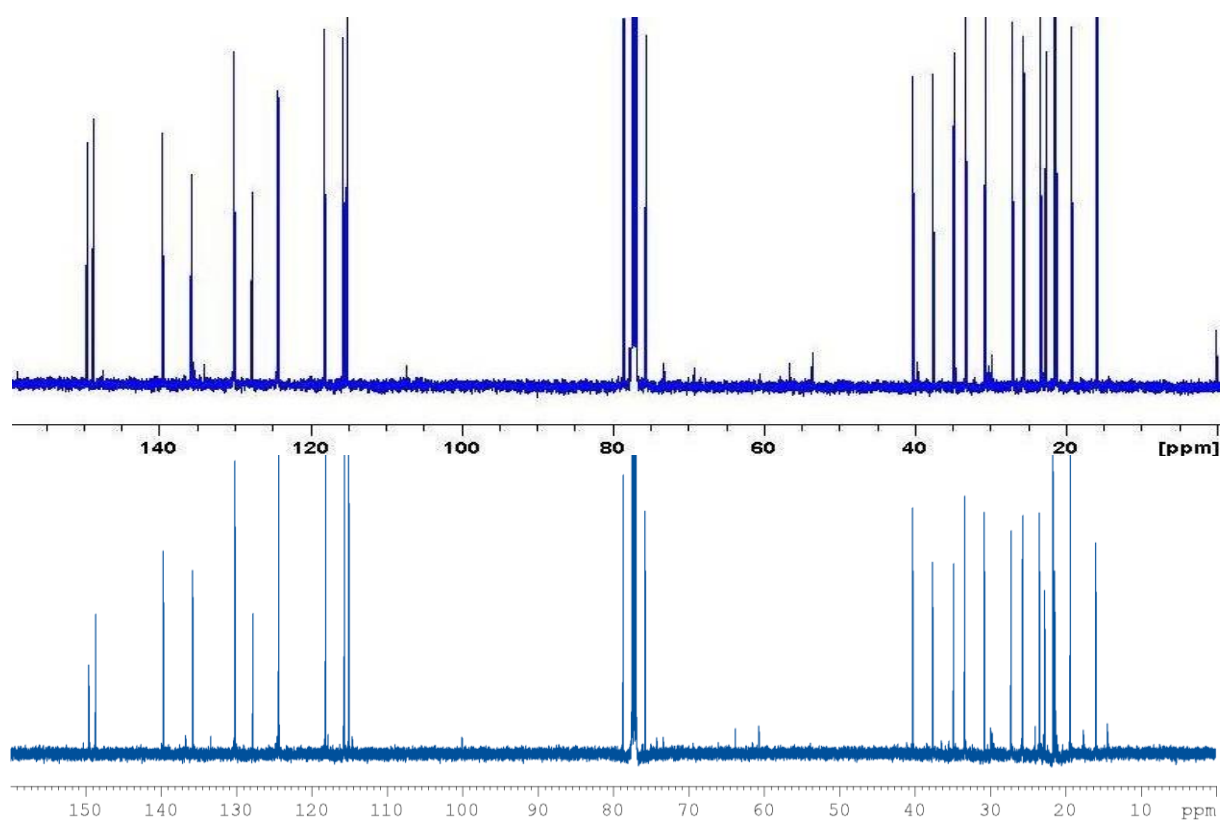


Abbildung 26: Vergleich der ¹³C-NMR-Spektren (in CDCl₃) von (-)-Halioxepin (**252**) (unten, helles blau) mit dem authentischen Halioxepin von Tanaka *et al.* (oben, dunkles blau).

3.5 Vergleich der NMR-Daten der Halioxepin-Diastereomere 141, 142, 251 und 252

Nachdem alle dargestellten Diastereomere einzeln mit dem isolierten Halioxepin verglichen worden sind, soll an dieser Stelle noch eine Übersicht über alle Diastereomere in der direkten Gegenüberstellung folgen. Beim Vergleich aller dargestellten Diastereomere mit dem isolierten Halioxepin ist zu erkennen, dass für die zunächst postulierten Strukturen **141** und **142** große Abweichungen für Me-18 und Me-20 vorliegen (vgl. Abbildung 27 und Abbildung 28, sowie Tabelle 13). Wird die relative Konfiguration zwischen C10 und C15 jedoch zu einer *syn*-Anordnung geändert (vgl. hierzu auch Abschnitt 3.4.4.1), stimmen die Spektren deutlich besser überein. Am Vergleich von Me-16 und Me-19 wird deutlich, dass die relative Konfiguration des zuletzt dargestellten Diastereomers **252** der im Naturstoff entspricht (Abbildung 28).

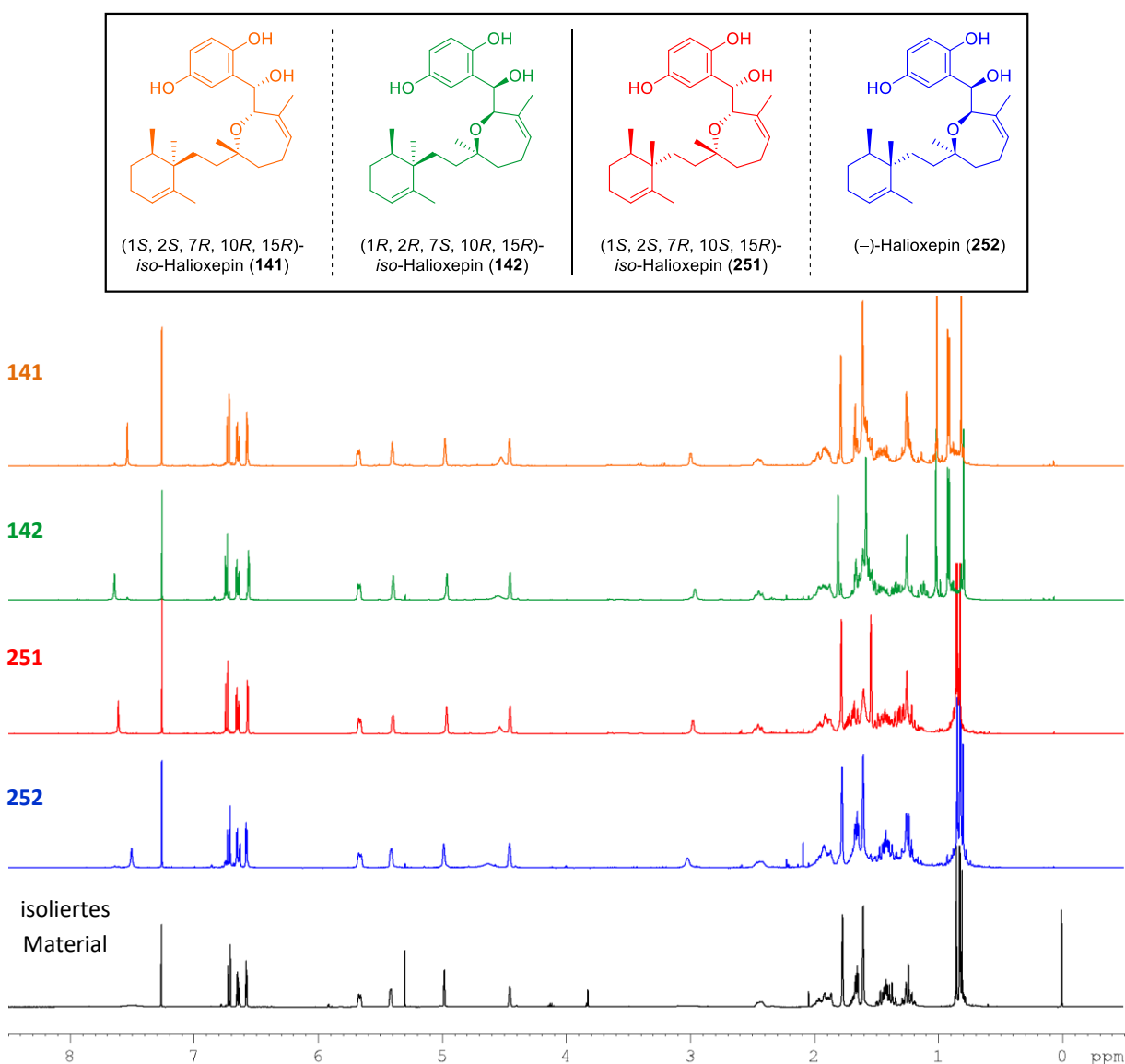


Abbildung 27: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren für alle synthetisierten Halioxepin-Diastereomere mit dem des isolierten Materials von Tanaka *et. al.*

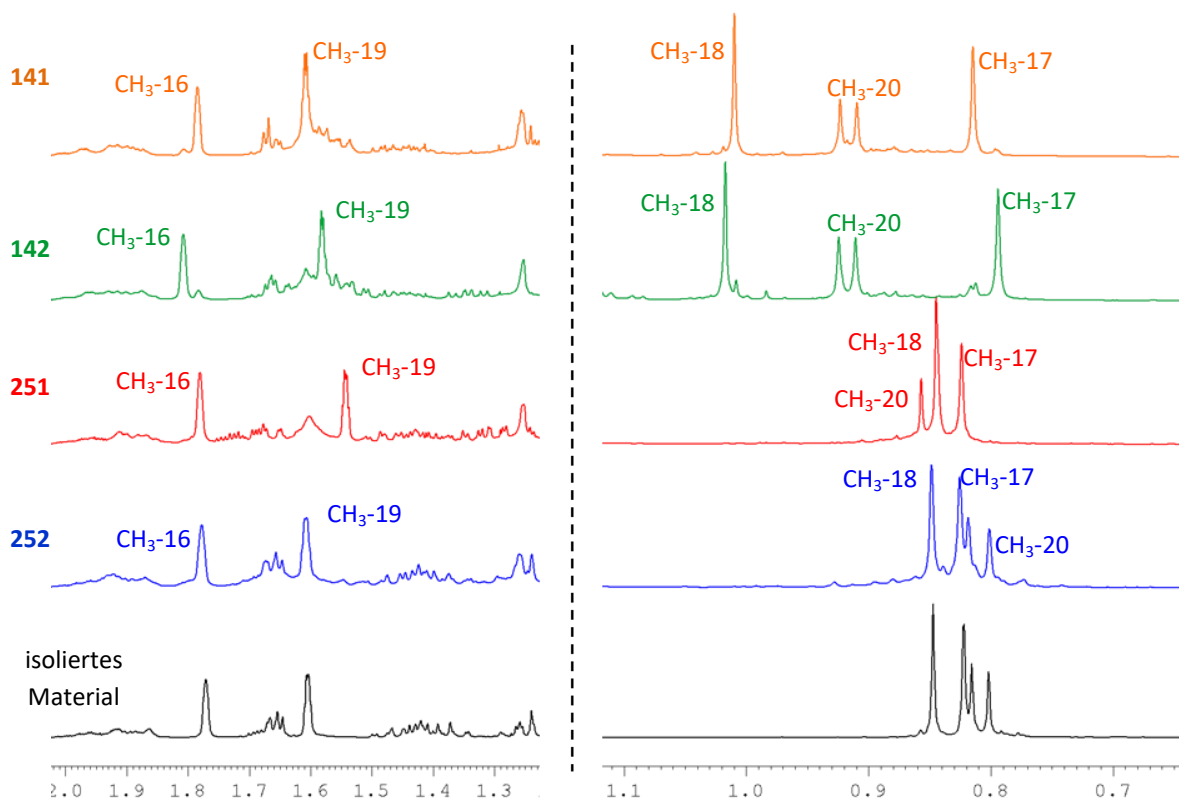


Abbildung 28: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren im Bereich von ca. 0.6 bis 2.0 ppm für alle synthetisierten Halioxepin-Diastereomere mit dem des isolierten Materials von Tanaka *et. al.*

Der bereits in der Literatur beschriebene Unterschied zwischen den ^{13}C -chemischen Verschiebungen für die Kohlenstoffatome C18 in einem *syn*- gegenüber einem *anti*-Cyclohexensystem (vgl. hierzu auch Abbildung 23, Abschnitt 3.4.4.1) ist auch im Vergleich der hier dargestellten Diastereomere zu erkennen. Ebenso zeigen sich deutliche Unterschiede für die ^{13}C -chemische Verschiebung von C15 (Abbildung 29).

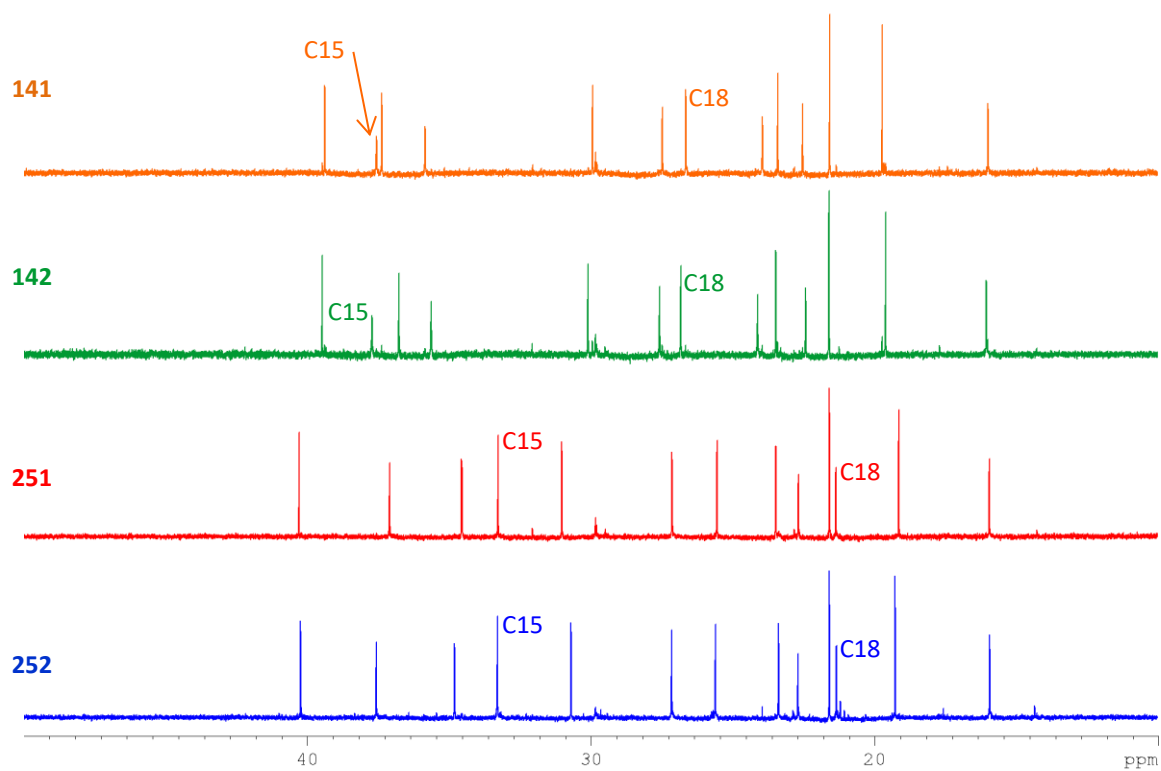


Abbildung 29: Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren im Bereich von ca. 10 bis 50 ppm für alle synthetisierten Halioxepin-Diastereomere.

Tabelle 13: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Daten der vier Diastereomere mit dem isolierten Halioxepin.

| | | (-)-Halioxepin (1R, 2R, 7S, 10S, 15R) (252) | (1S, 2S, 7R, 10S, 15R)- <i>iso</i> - Halioxepin (251) | (1R, 2R, 7S, 10R, 15R)- <i>iso</i> - Halioxepin (142) | (1S, 2S, 7R, 10R, 15R)- <i>iso</i> - Halioxepin (141) |
|-----------------|---|--|--|--|--|
| Position | isoliert δ_{H} [ppm], mult (<i>J</i> in Hz) | synthetisch δ_{H} [ppm], mult (<i>J</i> in Hz) | synthetisch δ_{H} [ppm], mult (<i>J</i> in Hz) | synthetisch δ_{H} [ppm], mult (<i>J</i> in Hz) | synthetisch δ_{H} [ppm], mult (<i>J</i> in Hz) |
| 1 | 4.98, d (2.6) | 4.99, s | 4.96, s | 4.96, s | 4.98, s |
| 1-OH | n.a. | 3.02, s | 2.98, d (3.8) | 2.96, bs | 3.00, bs |
| 2 | 4.46, s | 4.46, s | 4.45, s | 4.45, s | 4.46, s |
| 3 | - | - | - | - | - |
| 4 | 5.66, qd (6.7, 1.3) | 5.69 – 5.64, m | 5.69 – 5.64, m | 5.70 – 5.64, m | 5.70 – 5.65, m |
| 5 | 1.88, m | 2.01 – 1.85, m | 2.02 – 1.84, m | 2.01 – 1.85, m | 2.02 – 1.86, m |
| | 2.43, m | 2.51 – 2.37, m | 2.50 – 2.40, m | 2.50 – 2.40, m | 2.50 – 2.41, m |
| 6 | 1.66, m | 1.69 – 1.64, m | 1.70 – 1.63, m | 1.71 – 1.51, m | 1.68 – 1.65, m |
| 7 | - | - | - | - | - |
| 8 | 1.27, dt (12.6, 2.5) | 1.29 – 1.20, m | 1.35 – 1.18, m | 1.71 – 1.51, m | 1.50 – 1.40, m |
| | 1.49, dt (12.6, 3.6) | 1.48 – 1.36, m | 1.50 – 1.36, m | 1.71 – 1.51, m | 1.63 – 1.52, m |
| 9 | 1.24, dt (12.6, 3.6) | 1.29 – 1.20, m | 1.35 – 1.18, m | 1.15 – 1.08, m | 1.28 – 1.21, m |
| | 1.40, dt (12.6, 2.5) | 1.48 – 1.36, m | 1.35 – 1.18, m | 1.37 – 1.31, m | 1.28 – 1.21, m |
| 10 | - | - | - | - | - |
| 11 | - | - | - | - | - |
| 12 | 5.41, br q (1.6) | 5.41, s | 5.40, s | 5.39, s | 5.40, s |
| 13 | 1.96, m | 2.01 – 1.85, m | 2.02 – 1.84, m | 2.01 – 1.85, m | 2.02 – 1.86, m |
| 14 | 1.43, m | 1.48 – 1.36, m | 1.50 – 1.36, m | 1.71 – 1.51, m | 1.63 – 1.52, m |
| | | | | 1.49 – 1.41, m | 1.50 – 1.40, m |
| 15 | 1.69, m | 1.69 – 1.64, m | 1.75 – 1.71, m | 1.71 – 1.51, m | 1.63 – 1.52, m |
| 16 | 1.77, d (1.3) | 1.77, s | 1.78, s | 1.81, s | 1.78, s |
| 17 | 0.82, s | 0.82, s | 0.82, s | 0.79, s | 0.81, s |
| 18 | 0.86, s | 0.85, s | 0.84, s | 1.02, s | 1.01, s |
| 19 | 1.61, d (1.6) | 1.61 – 1.60, m | 1.55 – 1.53, m | 1.58, m | 1.62 – 1.60, m |
| 20 | 0.81, d (7.0) | 0.81, d (6.9) | 0.85, d (6.1) | 0.92, d (6.9) | 0.92, d (6.9) |
| 1' | - | - | - | - | - |
| 1'-OH | n.a. | 7.50, bs; 4.63, bs | 7.61, bs; 4.54, bs | 7.64, bs; 4.55, bs | 7.54, bs; 4.52, bs |
| /4'-OH | | | | | |
| 2' | - | - | - | - | - |
| 3' | 6.57, d (3.0) | 6.58, d (3.0) | 6.57, d (3.0) | 6.56, d (3.0) | 6.57, d (3.0) |
| 4' | - | - | - | - | - |
| 5' | 6.64, dd (8.7, 3.0) | 6.64, dd (8.6, 3.0) | 6.65, dd (8.6, 3.0) | 6.65, dd (8.6, 3.0) | 6.65, d (8.6, 3.0) |
| 6' | 6.72, d (8.7) | 6.72, d (8.6) | 6.74, d (8.6) | 6.74, d (8.6) | 6.73, d (8.6) |

Tabelle 14: Vergleich der ^{13}C -NMR-Daten der vier Diastereomere mit dem isolierten Halioxepin.

| Position | isoliert | synthetisch | | | |
|-----------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | δ_{C} [ppm] | δ_{C} [ppm] | δ_{C} [ppm] | δ_{C} [ppm] | δ_{C} [ppm] |
| 1 | 75.5 | 75.7 | 76.0 | 76.2 | 75.9 |
| 2 | 76.8 | 76.9 | 77.2 | 77.1 | 77.1 |
| 3 | 135.6 | 135.7 | 135.6 | 135.7 | 135.7 |
| 4 | 130.0 | 130.1 | 130.1 | 130.1 | 130.1 |
| 5 | 23.3 | 23.4 | 23.5 | 23.5 | 23.4 |
| 6 | 37.5 | 37.6 | 37.1 | 36.8 | 37.4 |
| 7 | 78.4 | 78.6 | 78.8 | 79.1 | 78.8 |
| 8 | 34.7 | 34.8 | 34.5 | 35.6 | 35.8 |
| 9 | 30.6 | 30.7 | 31.0 | 30.1 | 29.9 |
| 10 | 40.1 | 40.2 | 40.3 | 39.5 | 39.4 |
| 11 | 139.5 | 139.6 | 139.4 | 139.2 | 139.4 |
| 12 | 124.2 | 124.3 | 124.5 | 123.1 | 122.9 |
| 13 | 25.5 | 25.6 | 25.6 | 24.1 | 24.0 |
| 14 | 27.0 | 27.2 | 27.1 | 27.6 | 27.5 |
| 15 | 33.2 | 33.3 | 33.3 | 37.7 | 37.5 |
| 16 | 21.4 | 21.6 | 21.6 | 21.6 | 21.6 |
| 17 | 22.6 | 22.7 | 22.7 | 22.4 | 22.5 |
| 18 | 21.2 | 21.3 | 21.4 | 26.8 | 26.7 |
| 19 | 19.1 | 19.3 | 19.2 | 19.6 | 19.7 |
| 20 | 15.6 | 15.9 | 15.9 | 16.0 | 16.0 |
| 1' | 149.4 | 149.6 | 149.7 | 149.8 | 149.6 |
| 2' | 127.6 | 127.7 | 127.7 | 127.9 | 127.8 |
| 3' | 115.0 | 115.1 | 115.2 | 115.2 | 115.1 |
| 4' | 148.6 | 148.7 | 148.7 | 148.7 | 148.7 |
| 5' | 115.5 | 115.7 | 115.7 | 115.8 | 115.7 |
| 6' | 118.0 | 118.2 | 118.3 | 118.4 | 118.3 |

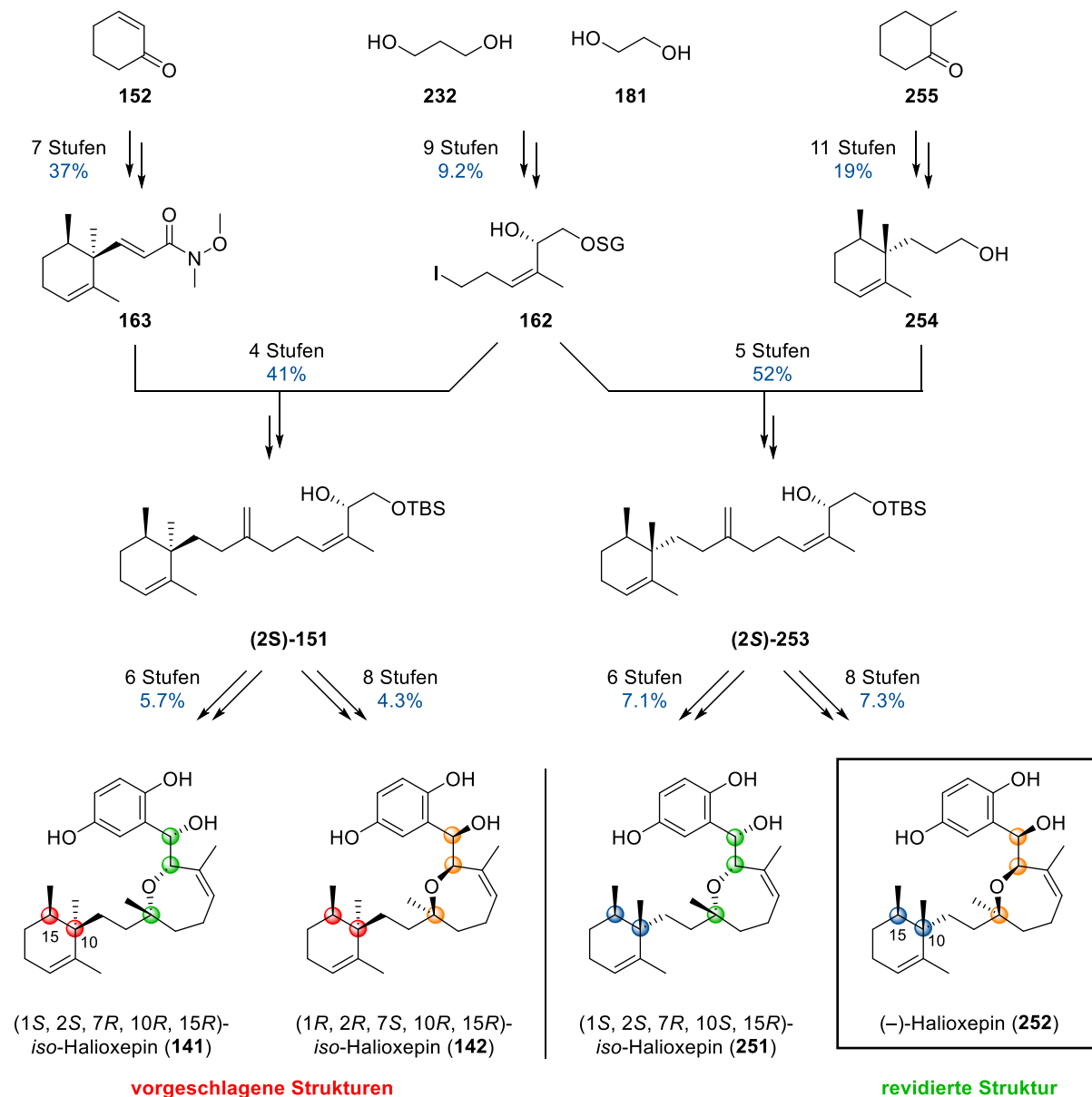
3.6 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit konnte das Enantiomer des Naturstoffs Halioxepin (**252**) erfolgreich synthetisch dargestellt, sowie dessen tatsächliche Struktur aufgeklärt werden.

Die erste Isolationsgruppe um Tanaka postulierte zwei Vorschläge für die relative Konfiguration von Halioxepin, (1*S**, 2*S**, 7*R**, 10*R**, 15*R**)-*iso*-Halioxepin (**141**) und (1*R**, 2*R**, 7*S**, 10*R**, 15*R**)-*iso*-Halioxepin (**142**). Die zweite Isolationsgruppe um Rodriguez schlug nach weiteren Untersuchungen vor, dass die beiden Stereocluster in der Weise arrangiert sind, wie es in **141** der Fall ist. Nach der Synthese beider Diastereomere **141** und **142** konnte jedoch gezeigt werden, dass es sich bei keiner dieser beiden Strukturen um den Naturstoff handelt. Daraufhin wurde durch eine erneute Analyse der NMR-Spektren des isolierten Halioxepin mit denen der synthetisierten Diastereomere **141** und **142** und einem Vergleich mit Literaturdaten für ähnliche Systeme postuliert, dass die relative Anordnung der Stereozentren an C10 und C15 vermutlich falsch postuliert wurde. Eine *syn*-Anordnung der beiden Methylgruppen an diesen Zentren steht in besserer Übereinstimmung mit den Literaturdaten als die vorgeschlagene *anti*-Anordnung. Durch die Separation der beiden Stereocluster (C10, C15 und C1, C2, C7) konnte nicht vorausgesagt werden welche der beiden möglichen relativen Anordnungen (1*S**, 2*S**, 7*R**, 10*S**, 15*R** oder 1*R**, 2*R**, 7*S**, 10*S**, 15*R**) der im Naturstoff entspricht, sodass beide Diastereomere (**251** und **252**) synthetisch dargestellt wurden. Ein Vergleich der NMR-Spektren mit dem isolierten Halioxepin zeigte schließlich, dass mit Verbindung **252** die relative Anordnung gefunden wurde, wie sie auch im Naturstoff vorliegt (vgl. Schema 65). Durch einen Vergleich der Drehwerte offenbarte sich, dass das Enantiomer des isolierten Naturstoffs dargestellt wurde.

Die Synthesen der verschiedenen Diastereomere basieren alle auf der gleichen Strategie. So wurden alle Diastereomere ausgehend von Ostfragment **162** synthetisiert, welches in neun Stufen in der längsten linearen Sequenz aus den einfachen Bausteinen 1,3-Propandiol (**232**) und Ethylenglycol (**181**) erhalten wurde. Das Stereozentrum an C2 wurde mithilfe einer stereoselektiven Reduktion eines prochiralen Ketons aufgebaut. Für die Synthese der (10*R*, 15*R*)-Diastereomere **141** und **142** wurde das Westfragment **163** basierend auf dem kommerziell verfügbaren 2-Cyclohexen-1-on (**152**) aufgebaut. Die Stereozentren wurden hierbei über eine literaturbekannte enantioselektive katalytische 1,4-Addition mit anschließender Acylierung und Methylierung etabliert. Für die Synthese der (10*S*, 15*R*)-Diastereomere **251** und **252** wurde das Westfragment **254** hingegen ausgehend von 2-Methylcyclohexanon (**257**) generiert. Die Stereozentren wurden dabei durch eine literaturbekannte katalytische enantioselektive 1,4-Addition, gefolgt von einer stereoselektiven Michael-Addition aufgebaut. Beide Westfragmente konnten jeweils mit dem Ostfragment **162** verknüpft werden, worauf der Aufbau des Tetrahydrooxepins durch eine Iod-vermittelte

Etherifizierung folgte. Die hierbei erhaltenen *syn*- und *anti*-Diastereomere konnten gut getrennt werden. Abgeschlossen wurden die Synthesen jeweils durch eine Aldol-ähnliche Addition eines mono-geschützten Hydrochinons, wobei die Konfiguration an C1 durch das α -chirale Zentrum an C2 kontrolliert wurde (Schema 65).



Schema 65: Zusammenfassung der Synthese von (-)-Halioxepin (**252**) und den drei *iso*-Halioxepinen **141**, **142** und **251**. Es ist jeweils die längste lineare Sequenz angegeben.

Die korrekte Struktur von Halioxepin wurde somit nach Zusammenfügen verschiedener Bausteine zu vier verschiedenen Halioxepin-Diastereomeren aufgeklärt. Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen die Frage aufkommen, ob auch die Strukturen von Halioxepin B (**143**) und Halioxepin C (**144**) revidiert werden müssen. Für Halioxepin B (**143**) ist dieses schwierig vorherzusagen, da das Kohlenstoffgerüst in diesem im Vergleich zu Halioxepin umgelagert ist. Für Halioxepin C (**144**) jedoch, liegt die Vermutung nahe, dass auch hier eine *syn*-Anordnung der Methylgruppen Me-18 und Me-20 vorliegen könnte. Diese Annahme basiert auf einer potentiell gleichen Biosynthese von Halioxepin

und Halioxepin C (**144**), sowie ähnlichen ^{13}C -chemischen Verschiebungen für C18 und C20 für beide Verbindungen. In welcher relativen Anordnung dann das C7,C2,C1-Steroccluster steht, müsste ebenso untersucht werden.

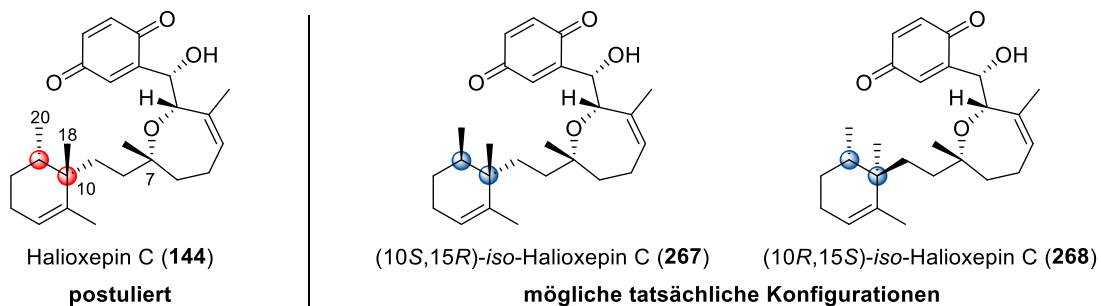


Abbildung 30: Postulierte Struktur von Halioxepin C (**144**) sowie mögliche Änderungen im Bezug auf die Konfiguration.

4 Experimenteller Teil

4.1 Allgemeine Arbeitsmethoden

Die im Folgenden beschriebenen Reaktionen wurden, soweit nicht anders angegeben, unter Inertgasatmosphäre (Argon oder Stickstoff) durchgeführt. Die verwendeten Glasgeräte wurden zuvor unter Vakuum ausgeheizt und zwischendurch mit Inertgas geflutet. Es wurde unter Vakuum auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und anschließend wieder mit Inertgas geflutet. Für sauerstoff- und/oder feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden trockene Lösungsmittel und Reagenzien unter Inertgas genutzt, sofern diese kommerziell erwerblich waren. Die Spritzen zum Abmessen der Lösungsmittel und Reagenzien wurden in diesem Fall vor der Verwendung mit Inertgas gespült.

Alle Reaktionen wurden, sofern nicht anders erwähnt, mithilfe von Magnetrührern gerührt.

Die angegebenen Reaktionstemperaturen beziehen sich, mit Ausnahme von Raumtemperatur, auf die Temperaturen der verwendeten Bäder. Die Temperaturen wurden dabei folgendermaßen erzielt: >RT - Ölbad auf Heizplatte; 0 °C - Eis/Wasser; 0 bis -78 °C - Trockeneis/Aceton; -100 °C - Ethanol/flüssiger Stickstoff. Darüber hinaus wurde für Temperaturen zwischen 0 und -78 °C auch teilweise ein Eintauchkühler von Julabo in Kombination mit einem Aceton- oder Isopropanol-Bad verwendet. Sind keine Angaben zur Temperatur gemacht, wurde die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt.

Die kommerziell erworbenen Reagenzien wurden wie erhalten eingesetzt, sofern keine anderen Angaben gemacht wurden.

Die Angaben der Lösungsmittelkonzentrationen sind immer auf die Substanz bezogen, welche einem Äquivalent entspricht. Für Mischungen von Lösungsmitteln ist deren Zusammensetzung als Volumen:Volumen angegeben.

pH-Werte wurden mithilfe von pH-Indikatorpapier (pH 1 – 14, Carl Roth) kontrolliert.

Absolute Lösungsmittel

Dichlormethan wurde unter Inertgasatmosphäre über Calciumhydrid refluxiert und abdestilliert.

Tetrahydrofuran wurde unter Inertgasatmosphäre mit Benzophenon als Feuchtigkeits- und Luftindikator über Natrium refluxiert und abdestilliert.

Triethylamin wurde unter Inertgasatmosphäre über Calciumhydrid refluxiert und abdestilliert.

Dichlormethan, *Tetrahydrofuran*, *Diethylether* und *Toluol* wurden teilweise auch aus einem Lösungsmittelreinigungssystem (MB SPS) der Firma M. Braun entnommen. Die Filter- und Trocknungsmaterialien entsprachen dabei den Spezifikationen der Firma Braun.

Weitere absolute Lösungsmittel wurden kommerziell von Acros Organics™ oder Sigma Aldrich erworben und wie erhalten eingesetzt, sofern nicht anders angegeben: *Benzol*, *Diethylether*,

N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, 1,4-Dioxan, Ethanol, Methanol, Pyridin, Tetrahydrofuran, Toluol.

Propionitril wurde von Acros Organics™ oder Sigma Aldrich erworben und über Molsieb getrocknet.

Säulenchromatographische Reinigung

Säulenchromatographie wurde nach dem Prinzip der Flash-Chromatographie durchgeführt. Es wurde Kieselgel der Firma Macherey-Nagel (60 M, 0.040 - 0.063 mm) verwendet. Die Zusammensetzung der verwendeten Lösungsmittel ist als Volumen:Volumen angegeben.

Dünnschichtchromatographie

Für die analytische Dünnschichtchromatographie wurden DC-Fertigfolien ALUGRAM® Xtra SIL G/UV₂₅₄ der Firma Macherey-Nagel (Schichtdicke: 0.2 mm) mit Fluoreszenzindikator verwendet. Die Visualisierung erfolgte neben einer UV-Lampe ($\lambda = 254$ nm) mit Tauchreagenzien auf Basis von: Anisaldehyd, Cer(IV)-sulfat, Kaliumpermanganat, Ninhydrin und Vanillin.

Präparative Dünnschichtchromatographie erfolgte mit DC Kieselgel 60G F₂₅₄ Glasplatten (20 x 20 cm) der Firma Merck KGaA.

In beiden Fällen ist die Zusammensetzung der verwendeten Lösungsmittel als Volumen:Volumen angegeben.

NMR-Spektroskopie

¹H- und ¹³C-NMR-Spektren wurden mit den Geräten DPX 400 (Bruker), AMX 400 (Bruker), Ascend 400 Avance III HD (Bruker), DRX 500 (Bruker) oder Ascend 600 (Bruker) aufgenommen. Das jeweils verwendete deuterierte Lösungsmittel ist dabei angegeben. Die Kalibrierung erfolgte für ¹H-NMR-Spektren über das Restprotonensignal des Lösungsmittels: $\delta(\text{CDCl}_3) = 7.26$ ppm, $\delta(\text{C}_6\text{D}_6) = 7.16$ ppm, $\delta((\text{CD}_3)_2\text{SO}) = 2.50$ ppm, $\delta(\text{CD}_3\text{OD}) = 3.31$ ppm, $\delta(\text{D}_2\text{O}) = 4.79$ ppm. Die chemische Verschiebung δ ist in ppm und die Kopplungskonstante J in Hz angegeben. Für die Signalmultiplizität werden die folgenden Abkürzungen oder Kombinationen dieser verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), m (Multipllett), b (breit). Die Kalibrierung erfolgte für ¹³C-NMR-Spektren über die chemische Verschiebung des deuterierten Lösungsmittels: $\delta(\text{CDCl}_3) = 77.16$ ppm, $\delta(\text{C}_6\text{D}_6) = 128.06$ ppm, $\delta((\text{CD}_3)_2\text{SO}) = 39.52$ ppm, $\delta(\text{CD}_3\text{OD}) = 49.00$ ppm. Die chemische Verschiebung δ ist in ppm angegeben. Die Spektren wurden computergeschützt mit den Programmen MestReNova der Firma Mestrelab Research und TopSpin der Firma Bruker ausgewertet.

Massenspektrometrie

Die Messung von ESI-HRMS und EI-HRMS erfolgte mit folgenden Geräten:

- HR UPLC-MS: Waters QToF Premier (ESI- und APCI-MS/MS) mit UPLC Anlage (Waters Acquity inkl. TUV Detektor);
- HR HPLC-MS: Mircomass LCTPremier mit HPLC Anlage (Waters Alliance 2695);
- Direkteinlass HR-EI-MS: Micromass GCT.

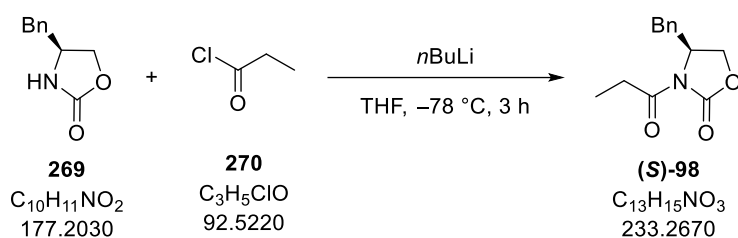
Die Ionisierung erfolgte durch Elektronenspray-Ionisation (ESI) oder Elektronenstoßionisation (EI). Es sind jeweils die berechneten (calc.) und die gefundenen Massen (gef.) angegeben. GC-MS Analysen wurden mit einem Gerät der Firma HP (HP 6890 + HP 5973 MSD) durchgeführt, wobei die Ionisierung durch Elektronenstoßionisation (EI) erfolgte.

Drehwerte

Der spezifische Drehwert wurde mit einem Polarimeter der Firma Perkin-Elmer (Typ 341; $\lambda = 589$ nm) oder der Firma A. Krüss Optronic (P3000, $\lambda = 589$ nm) gemessen. Es wurde eine Quarzglaszelle mit einer Länge von 1 dm verwendet. Gemessen wurde mit absolutem Chloroform der Firma Acros, Methanol (HPLC-Grad) der Firma Fisher Chemical oder deionisiertem Wasser. Die Angabe der Drehwerte erfolgt in [$^{\circ}$ mL/ g·dm]. Die jeweilige Konzentration c ist in [g/ 100 mL] angegeben.

4.2 Synthese von Reagenzien

Propionyliertes (S)-Evans-Auxiliar (S)-98^[160]



Zu einer Lösung des (S)-Evans-Auxiliars **269** (6.00 g, 33.9 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (0.10 L, 0.34 M) bei -78 °C wird über 5 min *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 14 mL, 33.9 mmol, 1.0 Äq.) getropft. Nach 10 min wird Propionsäurechlorid (**270**) (3.3 mL, 3.45 g, 37.3 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft und die erhaltene Lösung für 2.5 h bei -78 °C gerührt. Es wird wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (20 mL) zugegeben und auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 4:1) des Rückstandes liefert propionyliertes (S)-Evans-Auxiliar (**(S)-98**) (7.79 g, 33.4 mmol, 98%) als farbloses Öl.

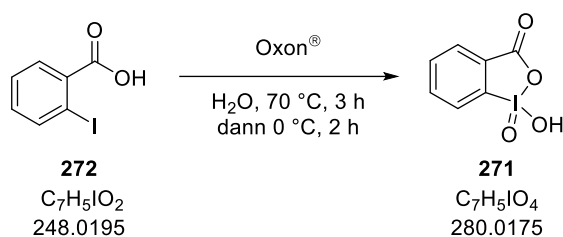
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.25 (m, 3H), 7.22 – 7.20 (m, 2H), 4.70 – 4.64 (m, 1H), 4.22 – 4.15 (m, 2H), 3.30 (dd, $J = 13.4, 3.3$ Hz, 1H), 3.04 – 2.87 (m, 2H), 2.77 (dd, $J = 13.4, 9.6$ Hz, 1H), 1.20 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ppm.

$[\alpha]_D^{20} = +59.3$ (c 1, Chloroform).

$R_f = 0.71$ (Petrolether: Essigsäureethylester = 2:1).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[160]

2-Iodoxybenzoesäure (IBX) (271)^[161]

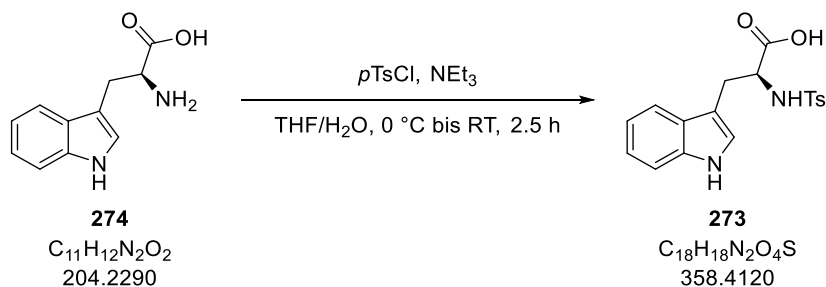


Zu einer Suspension von Oxon[®] (0.18 kg, 0.29 mol, 1.3 Äq.) in Wasser (0.65 L, 0.3 M) wird 2-Iodbenzoesäure (**272**) (50.0 g, 0.20 mol, 1.0 Äq.) gegeben.⁶ Die erhaltene Suspension wird unter Rühren auf 73 °C Innentemperatur erwärmt und anschließend für 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit einem Eisbad abgekühlt und sobald eine Innentemperatur von 5 °C erreicht worden ist für 2 h bei dieser gerührt. Der erhaltene Feststoff wird mithilfe einer Fritte (Porosität 3) abfiltriert und mit Wasser (6 x 0.1 L) und Aceton (2 x 0.1 L) gewaschen und anschließend für 4 h am Hochvakuum getrocknet. 2-Iodoxybenzoesäure (**271**) (41.5 g, 0.15 mol, 74%⁷) wird als weißer kristalliner Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 8.15 – 8.13 (m, 1H), 8.04 – 7.98 (m, 2H), 7.86 – 7.82 (m, 1H) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[162]

N-Ts-L-Trp (273)^[72]



Triethylamin (3.4 mL, 2.48 g, 24.5 mmol, 2.5 Äq.) wird zu L-Tryptophan (**274**) (2.00 g, 9.79 mmol, 1.0 Äq.) in einer Wasser/Tetrahydrofuran-Mischung (9:1; 20 mL, 0.5 M) gegeben. Die Reaktionsmischung wird auf 0 °C gekühlt und *para*-Toluolsulfonsäurechlorid (1.87 g, 9.79 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (18 mL, 0.5 M) wird über 20 min zugetropft. Nach weiteren 5 min bei 0 °C wird das Kühlbad entfernt und es wird 2 h gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (2 x 15 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird anschließend mit wässriger Salzsäure (1 M) auf pH ca. 2–3 eingestellt und mit Essigsäureethylester (3 x 20 mL)

⁶ Die Reaktion sollte in dem Maßstab in einem 2-L-Dreihalskolben mit KPG-Rührer und Innenthermometer durchgeführt werden.

⁷ Das IBX welches über diese Methode synthetisiert wurde enthält zudem noch geringe Anteile von 2-Iodosobenzoesäure.

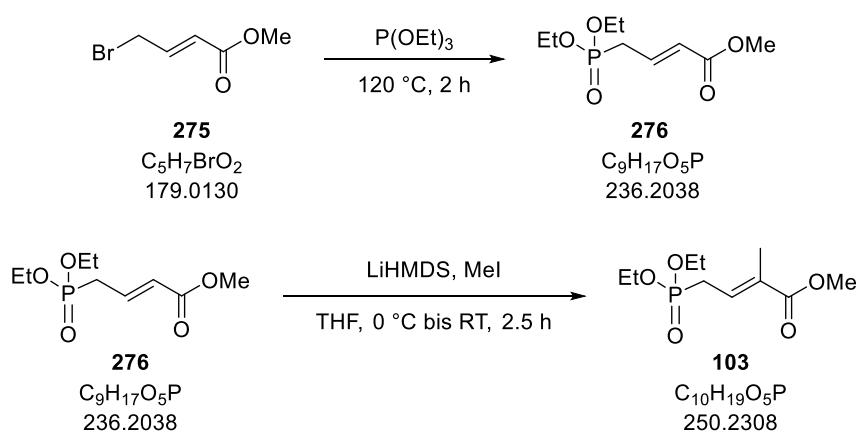
extrahiert. Die vereinten Essigsäureethylester-Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Toluol: Methanol = 8:1 → 7:1) des Rückstandes liefert *N*-Tosyl-L-Tryptophan (**273**) (2.89 g, 8.06 mmol, 82%) als beigen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41 – 7.36 (m, 3H), 7.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.07 – 7.03 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.95 – 6.91 (m, 1H), 4.03 (dd, $J = 8.3, 5.4$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 14.4, 5.4$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 14.4, 8.3$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H) ppm.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +38$ (c 1, Ethanol).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[72]

Methyl-Phosphonat **103**^[66,70]



Zu Methyl-*trans*-4-bromo-2-butenoat (**275**) (5.0 mL, 7.48 g, 41.8 mmol, 1.0 Äq.) wird bei 120 °C Triethylphosphit (8.0 mL, 7.86 g, 47.3 mmol, 1.1 Äq.) gegeben und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Die erhaltene Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Entfernen des überschüssigen Triethylphosphit am Hochvakuum liefert Phosphonat **276** als gelbe Flüssigkeit, welches direkt weiter umgesetzt wird.

Zu einer Lösung des zuvor erhaltenen Phosphonates **276** in Tetrahydrofuran (0.20 L, 0.2 M) wird bei 0 °C Lithium-bis(trimethylsilyl)amid (1 M in Tetrahydrofuran, 46 mL, 46.0 mmol, 1.1 Äq.) getropft. Nach 30 min wird Methyljodid (2.6 mL, 5.93 g, 41.8 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (18 mL, 2.3 M) zugegeben und anschließend das Kältebad entfernt. Nach 2 h wird wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (75 mL) zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (3 x 75 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 1:1 → 2:1 → 1:4) des Rückstandes liefert Phosphonat **103** (2.22 g, 8.87 mmol,

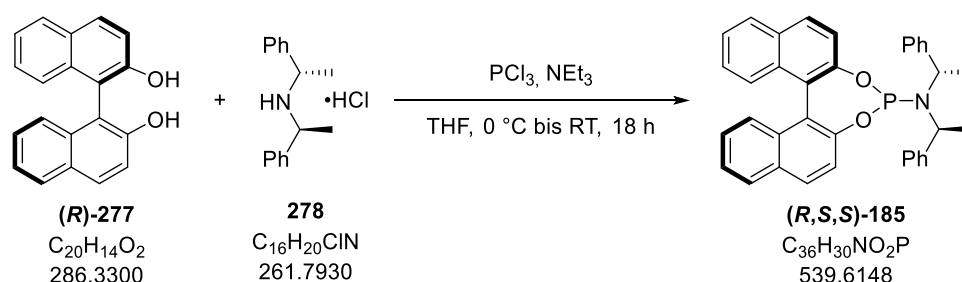
21% über zwei Stufen) als farbloses Öl. Zusätzlich wird eine Mischfraktion (4.33 g) erhalten, welche Phosphonat **103** und Phosphonat **276** enthält, sowie eine weitere Komponente, welche nicht identifiziert werden konnte.⁸

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.77 – 6.69 (m, 1H), 4.12 – 4.03 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 2.71 (dd, *J* = 23.6, 8.4 Hz, 2H), 1.86 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H) ppm.

R_f = 0.16 (Petrolether: Essigsäureethylester = 1:4).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[66,70]

(*R,S,S*)-Phosphoramidit-Ligand (*R,S,S*)-185^[152]



Triethylamin (3.1 mL, 2.26 g, 22.2 mmol, 5.0 Äq.) wird bei 0 °C vorsichtig zu Phosphortrichlorid (0.39 mL, 0.61 g, 4.43 mmol, 1.0 Äq.) getropft, wobei weißer Dampf entsteht. Tetrahydrofuran (2.0 mL, 2.2 M) und (-)-Bis[(*S*)-1-phenylethyl]amin Hydrochlorid (**278**) (1.16 g, 4.43 mmol, 1.0 Äq.) werden zugegeben. Es wird weitere 5 min bei 0 °C gerührt und anschließend das Kühlbad entfernt. Nach 3 h wird erneut auf 0 °C gekühlt und Tetrahydrofuran (1 mL, 4.4 M) und (*R*)-Binol (**(*R*)-277**) (1.27 g, 4.43 mmol, 1.0 Äq.) werden zugegeben. Nach 5 min wird das Kühlbad entfernt und die Reaktionsmischung für 15 h gerührt. Es wird mit Toluol (4 mL) verdünnt und über neutrales Aluminium(III)-oxid filtriert (Toluol). Das Filtrat wird *in vacuo* konzentriert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (neutrales Aluminium(III)-oxid, Toluol) gereinigt, wobei Phosphoramidit-Ligand (**(*R,S,S*)-185**) als gelbes Öl erhalten wird, sowie eine Mischfraktion, welche erneut säulenchromatographisch (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 30:1) gereinigt wird. Die erhaltenen Produkt-Fractionen werden kombiniert und am Hochvakuum bei 65 °C für 2 d getrocknet. Dies liefert Phosphoramidit-Ligand (**(*R,S,S*)-185**) (1.22 g, 2.26 mmol, 51%) als amorphen gelben Feststoff.

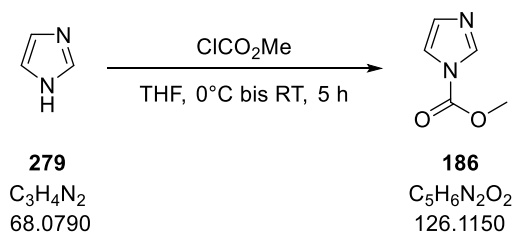
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (m, 2H), 7.92 – 7.88 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 4H), 7.29 – 7.20 (m, 3H), 7.15 – 7.07 (m, 10H), 4.55 – 4.47 (m, 2H), 1.73 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H) ppm.

$[\alpha]_D^{20} = -479$ (c 0.8, Chloroform).

⁸ Diese Mischfraktion wurde später mit weiteren kombiniert und erneut säulenchromatographisch gereinigt, um weiteres Phosphonat **103** zu erhalten.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[152]

Heller-Sarpong-Reagenz 186^[163]



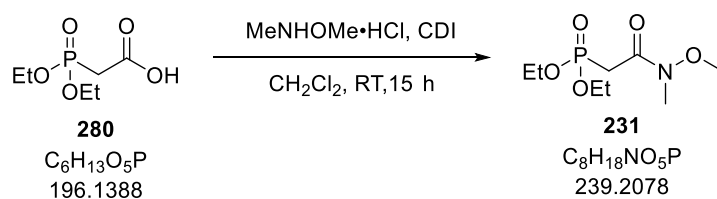
Zu einer Suspension von Imidazol (**279**) (15.0 g, 0.22 mol, 2.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (0.20 L, 0.6 M) wird bei 0 °C Chlorameisensäuremethylester (8.5 mL, 10.4 g, 0.11 mol, 1.0 Äq.) getropft. Eine weiße, viskose Suspension entsteht, welche bei 0 °C für 1 h gerührt wird. Das Kühlbad wird entfernt und es wird weitere 4 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird anschließend über eine Glasfritte (Methyl-tert-butylether) filtriert. Das Filtrat wird *in vacuo* konzentriert (auf ca. 0.10 L). Es wird Petrolether (0.10 L) zugegeben, wobei etwas Feststoff ausfällt, welcher abfiltriert wird. Das Filtrat wird *in vacuo* konzentriert und im Hochvakuum getrocknet. Heller-Sarpong-Reagenz **186** (11.7 g, 92.4 mmol, 84%) wird als farbloses Öl erhalten, welches im Gefrierschrank zu einem weißen Feststoff wird.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.12 (s, 1H), 7.41 – 7.40 (m, 1H), 7.05 – 7.04 (m, 1H), 4.02 (s, 3H) ppm.

Smp: 40 °C.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[163]

Phosphonat 231^[138]



Zu einer Lösung von Diethylphosphonoessigsäure (**280**) (2.5 mL, 3.05 g, 15.6 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (39 mL, 0.4 M) wird portionsweise⁹ Carbonyldiimidazol (in 8 Portionen zu je ca. 0.35 g; gesamt: 2.77 g, 17.1 mmol, 1.1 Äq.) gegeben. *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid (1.67 g, 17.1 mmol, 1.1 Äq.) wird zugegeben und die Reaktionsmischung für 15 h gerührt. Es wird mit Wasser (20 mL) verdünnt und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit Wasser (2 x 10 mL)

⁹ Es wird jeweils mit der nächsten Zugabe gewartet, bis die Gasentwicklung stoppt.

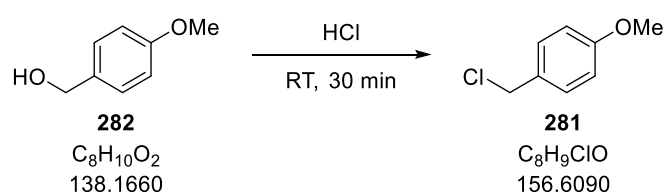
und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Essigsäureethylester: Ethanol = 8:2) liefert Phosphonat **231** (3.62 g, 15.1 mmol, 97%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.18 – 4.10 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.12 (d, $J = 22$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H) ppm.

$R_f = 0.53$ (Essigsäureethylester: Ethanol = 8:2).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[138]

4-Methoxybenzylchlorid (PMBCl) (**281**)^[164]



4-Methoxybenzylalkohol (**282**) (10 mL, 11.1 g, 80.7 mmol, 1.0 Äq.) wird zu Salzsäure (37%, 20 mL, 4 M) gegeben und die erhaltene Lösung für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Pentan (10 mL) verdünnt und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 x 5 mL) und mit wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert.

4-Methoxybenzylchlorid (**281**) (12.5 g, 79.6 mmol, 98%) wird als farblose Flüssigkeit¹⁰ erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33 – 7.30 (m, 2H), 6.89 – 6.87 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.81 (s, 3H) ppm.

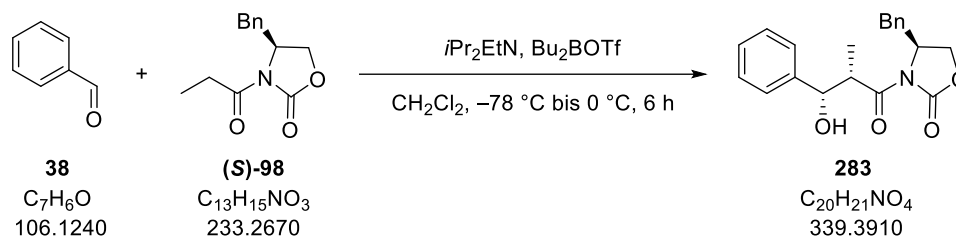
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[165]

¹⁰ Das PMBCl wird im Eisfach ein weißer Feststoff.

4.3 Totalsynthese von Nannocystion Ax

4.3.1 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 2.5.1

Alkohol **283**^[69]



N,N-Diisopropylethylamin (3.6 mL, 2.71 g, 21.0 mmol, 1.2 Äq.) und Dibutylbortrifluormethansulfonat (1 M in Dichlormethan, 19 mL, 19.0 mmol, 1.1 Äq.) werden bei -78°C tropfenweise zu einer Lösung des propionylierten Evans Auxiliars (**(S)-98**) (4.00 g, 17.2 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (0.17 L, 0.10 M) gegeben. Die Lösung wird für 10 min bei -78°C und anschließend für 2 h bei 0°C gerührt. Es wird erneut auf -78°C gekühlt und frisch destillierter Benzaldehyd (**38**) (2.3 mL, 2.37 g, 22.3 mmol, 1.3 Äq.) zur Reaktionslösung gegeben. Nachdem weitere 2 h bei -78°C und 1 h bei 0°C gerührt worden ist, werden Phosphat-Puffer (pH = 7, 45 mL, 0.50 M), wässrige Wasserstoffperoxid-Lösung (30%, 60 mL, 0.37 M) und Methanol (50 mL, 0.45 M) zugegeben und es wird 1 h bei 0°C gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 0.15 L) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel; Petrolether: Essigsäureethylester = 7:1 → 2:1) liefert Alkohol **283** (5.63 g, 16.6 mmol, 96%, *dr* ≥ 19:1) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.25 (m, 8H), 7.22 – 7.16 (m, 2H), 5.09 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.63 – 4.55 (m, 1H), 4.18 – 4.00 (m, 3H), 3.25 (dd, *J* = 13.6, 3.6 Hz, 1H), 3.09 (bs, 1H), 2.77 (dd, *J* = 13.2, 9.2 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

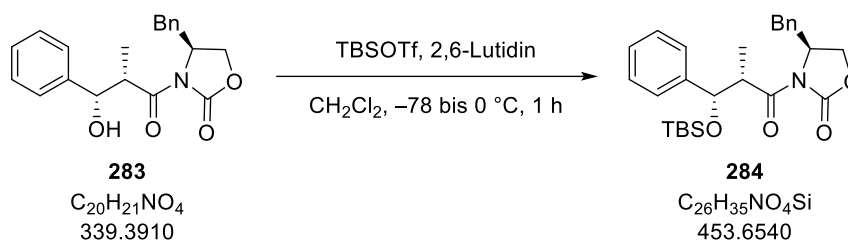
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.9, 153.0, 141.4, 135.2, 129.6, 129.1, 128.4, 127.7, 127.6, 126.2, 74.0, 66.3, 55.4, 44.7, 37.9, 11.0 ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₂₀H₂₁NO₄Na [M+Na]⁺: 362.1368, gefunden: 362.1368.

R_f = 0.23 (Petrolether: Essigsäureethylester = 4:1).

[α]_D²⁰ = +50.6 (c 1, Chloroform).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[69]

TBS Ether 284^[69]


2,6-Lutidin (1.3 mL, 1.22 g, 11.4 mmol, 3.0 Äq.) und *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (1.3 mL, 1.50 g, 5.69 mmol, 1.5 Äq.) werden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ nacheinander tropfenweise zu einer Lösung von Alkohol **283** (1.29 g, 3.79 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (76 mL, 0.05 M) gegeben. Es wird 1 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und anschließend wässrige gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung (30 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Petrolether: Essigsäureethylester = 15:1), welches TBS-Ether **284** (1.59 g, 3.51 mmol, 93%)¹¹ als farbloses Öl liefert.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.20 (m, 8H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 4.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.31 – 4.21 (m, 1H), 4.20 – 4.09 (m, 1H), 3.98 (dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz, 1H), 3.77 – 3.53 (m, 1H), 3.20 (dd, $J = 12.8, 3.2$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 13.6, 10.0$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.23 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.8, 153.0, 143.0, 135.5, 129.6, 129.1, 128.0, 127.6, 127.4, 126.8, 76.7, 66.0, 55.9, 46.9, 37.9, 25.9, 18.3, 13.0, -4.5 , -5.1 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für C₂₆H₃₅NO₄SiNa [M+Na]⁺: 476.2233, gefunden: 476.2239.

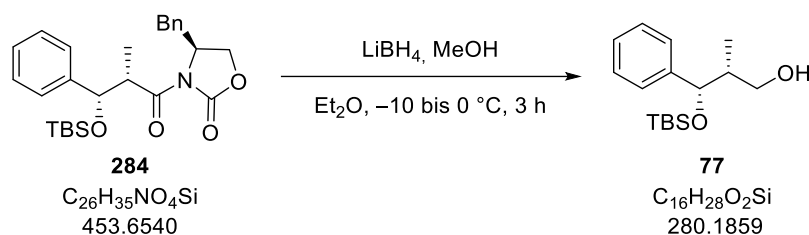
R_f = 0.43 (Petrolether: Essigsäureethylester = 10:1).

[α]_D²⁰ = +68.8 (*c* 1, Chloroform).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[69]

¹¹ Beim Scaleup liefert Alkohol **283** (5.54 g, 16.3 mmol, 1.0 Äq.) TBS-Ether **284** (6.52 g, 14.4 mmol, 88%) in vergleichbarer Ausbeute.

Alkohol 77^[69]



Lithiumborhydrid (4 M in Tetrahydrofuran, 1.6 mL, 6.56 mmol, 2.0 Äq.) wird bei $-10 \text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise zu einer Lösung von TBS-Ether **284** (1.49 g, 3.28 mmol, 1.0 Äq.) und Methanol (0.32 mL, 0.25 g, 7.87 mmol, 2.4 Äq.) in Diethylether (22 mL, 0.15 M) gegeben. Die Reaktionsmischung wird auf $0 \text{ }^\circ\text{C}$ aufwärmen gelassen und 3 h gerührt. Wässrige Natriumhydroxid-Lösung (2 M, 20 mL) wird zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel; Petrolether: Essigsäureethylester = 10:1 \rightarrow 5:1) liefert Alkohol **77** (0.71 g, 2.54 mmol, 77%)¹² als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.22 (m, 5H), 4.83 (d, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.58 (dd, $J = 10.8, 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.44 (dd, $J = 10.8, 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.12 – 1.99 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.77 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H), 0.05 (s, 3H), -0.18 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 142.5, 127.9, 127.2, 126.9, 77.5, 65.6, 43.1, 25.9, 18.3, 12.0, -4.5 , -5.2 ppm.

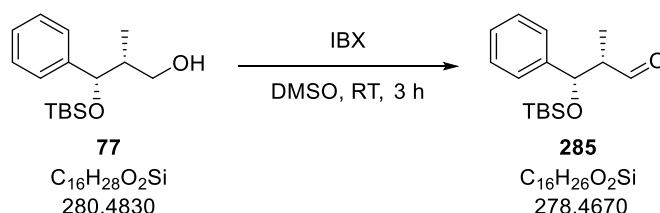
ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 303.1756, gefunden: 303.1758.

$R_f = 0.22$ (Petrolether: Essigsäureethylester = 10:1).

$[\alpha]_D^{20} = -58.9$ (c 1, Chloroform).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[69]

Aldehyd 285^[69]



¹² Beim Scaleup liefert TBS-Ether **284** (6.45 g, 14.2 mmol, 1.0 Äq.) Alkohol **77** (2.88 g, 10.3 mmol, 72%) in vergleichbarer Ausbeute.

2-Iodoxybenzoesäure (4.36 g, 15.6 mmol, 2.5 Äq.) wird zu einer Lösung von Alkohol **77** (1.75 g, 6.23 mmol, 1.0 Äq.) in Dimethylsulfoxid (48 mL, 0.13 M) gegeben und die Mischung für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Es werden Essigsäureethylester (60 mL) und wässrige, gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL) hinzugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL), Wasser (2 x 30 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (30 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Aldehyd **285** (1.63 g, 5.84 mmol, 94%) wird als farbloses Öl erhalten und direkt weiter umgesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.41 – 7.15 (m, 5H), 5.15 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.65 – 2.50 (m, 1H), 1.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.18 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 204.5, 142.4, 128.3, 127.6, 126.4, 74.4, 54.9, 25.9, 18.3, 8.2, -4.4, -5.1 ppm.

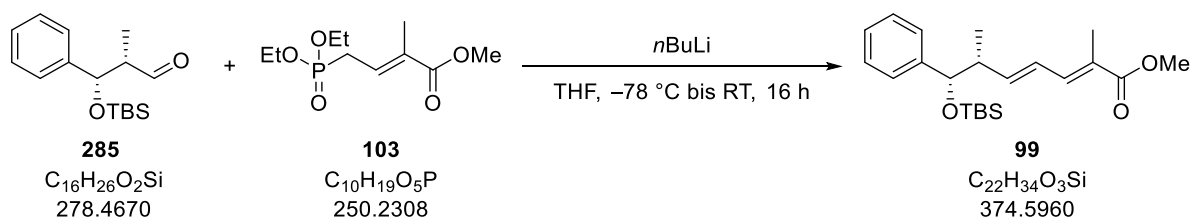
ESI-HRMS: nicht gefunden.

R_f = 0.50 (Petrolether: Essigsäureethylester = 10:1).

[α]_D²⁰ = -34.4 (c 1, Chloroform).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[69]

Acrylester **99**



n-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 3.3 mL, 8.18 mmol, 1.4 Äq.) wird bei -78 °C tropfenweise zu einer Lösung von Phosphonat **103** (2.05 g, 8.18 mmol, 1.4 Äq.) in Tetrahydrofuran (18 mL, 0.33 M) gegeben. Nach 5 min bei -78 °C wird ein Eis-/Wasserbad verwendet und für 30 min gerührt. Das Kühlbad wird entfernt und Aldehyd **285** (1.63 g, 5.84 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (45 mL, 0.13 M) wird über 15 min zu der Reaktionsmischung gegeben. Nach 15 h wird wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (30 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel; Petrolether:

Essigsäureethylester = 40:1) liefert Acrylester **99** (2.00 g, 5.34 mmol, 91%, *E:Z* = 5.6:1) als farbloses Öl.

Die analytischen Daten sind für das (*E*)-Isomer angegeben:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 - 7.20 (m, 5H), 7.10 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 6.22 (ddd, *J* = 15.2, 11.2, 1.2 Hz, 1H), 5.97 (dd, *J* = 15.2, 7.6 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.61 - 2.50 (m, 1H), 1.88 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.22 (s, 3H) ppm.

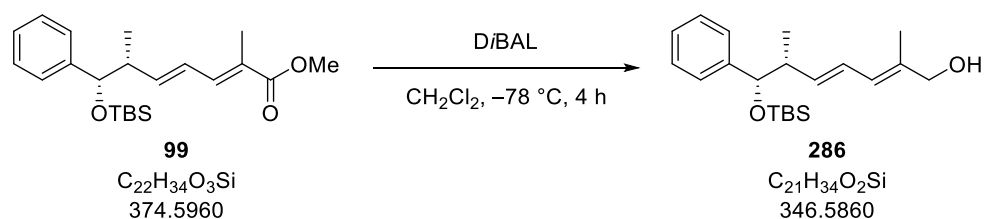
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.3, 145.3, 143.4, 138.9, 127.9, 127.2, 126.8, 125.9, 125.4, 78.5, 51.9, 46.2, 26.0, 18.4, 14.8, 12.7, -4.5, -4.9 ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₂₂H₃₄O₃SiNa [M+Na]⁺: 397.2175, gefunden: 397.2175.

*R*_f = 0.51 (Petrolether: Essigsäureethylester = 20:1).

[α]_D²⁰ = -22.3 (c 1, Chloroform).

Allylkohol **286**



Diisobutylaluminumhydrid (1 M in Dichlormethan, 9.5 mL, 9.48 mmol, 2.0 Äq.) wird bei -78 °C tropfenweise zu einer Lösung von Acrylester **99**¹³ (1.77 g, 4.74 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (24 mL, 0.2 M) gegeben. Nach 1 h und nach 1.5 h wird jeweils weiteres Diisobutylaluminumhydrid (1 M in Dichlormethan, je 4.8 mL, 4.74 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft. Nach weiteren 50 min wird mit Diethylether (20 mL) verdünnt und die Reaktionslösung wird zu einer wässrigen, gesättigten Kalium-Natrium-Tartrat-Lösung (80 mL) gegeben. Die Mischung wird für 15 h gerührt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (30 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel; Petrolether: Essigsäureethylester = 8:1 → 5:1) liefert Alkohol **286** (1.55 g, 4.47 mmol, 94%¹⁴) als farbloses Öl.

¹³ *E:Z* = 5.6:1.

¹⁴ Dabei werden vom reinen (*E*)-Isomer 0.98 g (2.83 mmol, 60%) erhalten. Zudem werden 0.58 g (1.67 mmol, 34%) einer Mischfraktion aus (*E*)- und (*Z*)-Isomer (*E:Z* = 1.4:1) erhalten. Die Mischfraktion wurde mit weiteren Mischfraktionen kombiniert, erneut säulenchromatographisch gereinigt und somit für die Synthese weiteres (*E*)-Isomer in reiner Form erhalten.

Die analytischen Daten sind für das (*E*)-Isomer angegeben:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 – 7.18 (m, 5H), 6.15 (ddd, *J* = 15.2, 10.8, 0.8 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.59 (dd, *J* = 15.2, 7.8 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 2.53 – 2.44 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.37 (bs, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.21 (s, 3H) ppm.

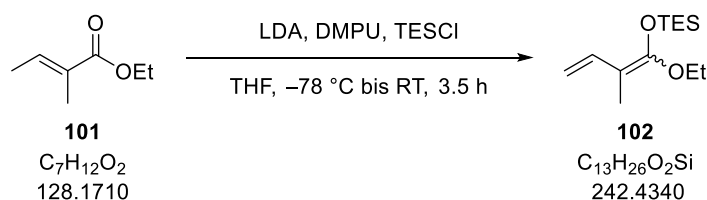
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.9, 137.5, 135.3, 127.8, 127.0, 126.9, 125.7, 125.5, 78.9, 68.8, 45.8, 26.0, 18.4, 15.0, 14.2, -4.5, -4.9 ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₂₁H₃₄O₂SiNa [M+Na]⁺: 369.2226, gefunden: 369.2230.

R_f = 0.43 (Petrolether: Essigsäureethylester = 5:1).

[α]_D²⁰ = -14.3 (*c* 1, Chloroform).

TES-Ketenacetal **102**



Zu einer Lösung von Diisopropylamin (2.8 mL, 2.05 g, 20.3 mmol, 1.3 Äq.) in Tetrahydrofuran (31 mL, 0.5 M) bei 0 °C wird tropfenweise *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 7.5 mL, 18.7 mmol, 1.2 Äq.) gegeben. Nach 20 min wird auf -78 °C abgekühlt und *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (2.8 mL, 3.00 g, 23.4 mmol, 1.5 Äq.) wird zugegeben. Nach 15 min wird Tiglinsäureethylester (**101**) (2.2 mL, 2.00 g, 15.6 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und nach weiteren 15 min Chlortriethylsilan (3.4 mL, 3.06 g, 20.3 mmol, 1.3 Äq.) in Tetrahydrofuran (3.1 mL, 5.0 M). Die Lösung wird für 30 min bei -78 °C gerührt und für 2 h bei Raumtemperatur. Es wird Pentan (40 mL) zugegeben und durch Celite® (Pentan, 0.10 L) filtriert. Das Filtrat wird mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen (2 x 25 mL), über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Der Rückstand wird durch Destillation im Vakuum (1 mbar, Sdp: 50 – 52 °C) gereinigt. TES-Ketenacetal **102**¹⁵ (3.02 g, 12.5 mmol, 80%, 1.2:1-Mischung der C1-C2 (*E*)- und (*Z*)-Isomere¹⁶) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

Die analytischen Daten sind für eine 1.2:1-Mischung des Haupt- (mj.)- und Neben- (mn.)-isomeres angegeben:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.78 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H, mj.), 6.70 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H, mn.), 4.90 – 4.72 (m, 2H, mj. und mn.), 3.86 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, mn.), 3.85 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, mj.), 1.67 (s, 3H,

¹⁵ TES-Ketenacetal **102** sollte maximal 1 bis 2 Wochen im Eisfach gelagert werden. Bei längerer Lagerzeit wurde Zersetzung beobachtet.

¹⁶ Es wurde keine Zuordnung für das (*E*)- und (*Z*)-Isomer vorgenommen.

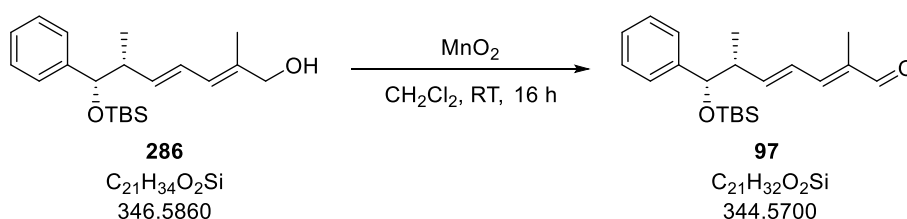
mn.), 1.65 (s, 3H, mj.), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, mj.), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, mn.), 1.00 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H, mj. und mn.), 0.71 (dt, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 6H, mj. und mn.) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 152.6 (mj.), 152.2 (mn.), 134.8 (mn.), 134.7 (mj.), 107.8 (mn.), 107.3 (mj.), 98.0 (mj.), 97.4 (mn.), 65.9 (mj.), 65.2 (mn.), 15.0 (mn.), 14.9 (mj.), 10.9 (mj.), 10.4 (mn.), 6.70 (mn.), 6.69 (mj.), 5.1 (mj.), 5.0 (mn.) ppm.

ESI-HRMS: nicht gefunden.

Sdp.: 50-52 °C (1 mbar).

Aldehyd 97



Mangan(IV)-oxid (2.50 g, 29.4 mmol, 20 Äq.) wird zu einer Lösung von Allylalkohol **286** (0.51 g, 1.47 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (29 mL, 0.05 M) gegeben. Die Suspension wird für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird über Celite® (Dichlormethan, 0.30 L) filtriert und das Filtrat *in vacuo* konzentriert. Aldehyd **97** (0.51 g, 1.47 mmol, quant.) wird als farbloses Öl erhalten und direkt in die nächste Stufe eingesetzt.

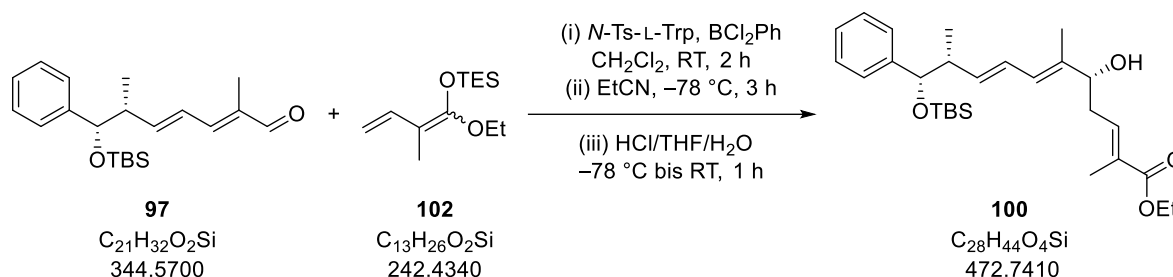
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.40 (s, 1H), 7.37 – 7.17 (m, 5H), 6.76 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 6.41 (ddd, $J = 15.2, 11.2, 1.2$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 15.2, 7.6$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.72 – 2.55 (m, 1H), 1.79 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.20 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 195.2, 149.2, 147.8, 143.1, 136.5, 127.9, 127.3, 126.8, 125.8, 78.4, 46.3, 26.0, 18.3, 14.6, 9.5, -4.5, -4.9 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 367.2069, gefunden: 367.2071.

$R_f = 0.53$ (Petrolether: Essigsäureethylester = 10:1).

$[\alpha]_D^{20} = -9.9$ (c 1, Chloroform).

Allylkohol **100**


Zu einer Lösung von *N*-Ts-L-Tryptophan (**273**) (0.53 g, 1.47 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (7.4 mL, 0.20 M) wird Dichlorphenylboran (0.19 mL, 0.23 g, 1.47 mmol, 1.0 Äq.) gegeben und die resultierende rotbraune Lösung für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum unter inerten Bedingungen entfernt und der Rückstand im Hochvakuum für 1 h getrocknet. Der Rückstand wird in Propionitril (6.0 mL, 0.25 M) aufgenommen und auf -78 °C gekühlt. Aldehyd **97** (0.51 g, 1.47 mmol, 1.0 Äq.) in Propionitril (5.0 mL, 0.29 M) wird tropfenweise zugegeben, wobei sich die Lösung orange färbt. Nach 2 min wird TES-Ketenacetal **102** (1.07 g, 4.41 mmol, 3.0 Äq.) über 2 min zur Reaktionsmischung gegeben. Es wird 3 h bei -78 °C gerührt und anschließend eine Mischung aus Tetrahydrofuran/ Wasser/ Salzsäure (1 M) (36 mL / 8.0 mL/ 1.7 mL) zugegeben. Das Kühlbad wird entfernt und es wird 1 h gerührt. Die Mischung wird auf wässrige, gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (40 mL) gegeben und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 10:1 \rightarrow 5:1) gereinigt. Allylkohol **100** (0.54 g, 1.14 mmol, 77%, *dr* 3.1:1) wird als farbloses Öl erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 – 7.11 (m, 5H), 6.75 (td, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 15.2, 10.8$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.60 (dd, $J = 15.2, 7.6$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.22 – 4.14 (m, 1H), 2.53 – 2.35 (m, 3H), 1.85 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.62 (s, 1H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.22 (s, 3H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.1, 143.8, 138.1, 137.9, 136.8, 129.9, 127.8, 127.0, 126.8, 126.2, 125.6, 78.8, 76.6, 60.6, 45.8, 34.8, 26.0, 18.4, 14.9, 14.4, 12.8, 12.3, $-4.5, -4.9$ ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $C_{28}H_{44}O_4SiNa$ $[M+Na]^+$: 495.2907, gefunden: 495.2903.

$R_f = 0.46$ (Petrolether: Essigsäureethylester = 5:1).

$[\alpha]_D^{20} = +3.0$ (c 1, Chloroform).

Bestätigung der absoluten Stereochemie an C7 für Allylkohol **100**.^{17, [40]}

Um die erwartete Stereochemie des sekundären Alkohols an C7 zu bestätigen, wurden die (S)- und (R)-Mosher Ester **287** von Allylkohol **100** synthetisiert. Die Analyse der ¹H-NMR-Spektren zeigt hierbei, dass der Alkohol die (R)-Konfiguration aufweist. Darüber hinaus wurde die Diastereoselektivität der VMAR über die Analyse der ¹H-NMR Spektren der Mosher-Ester bestimmt, wobei sich ein *dr* von 3.1:1 ergab.

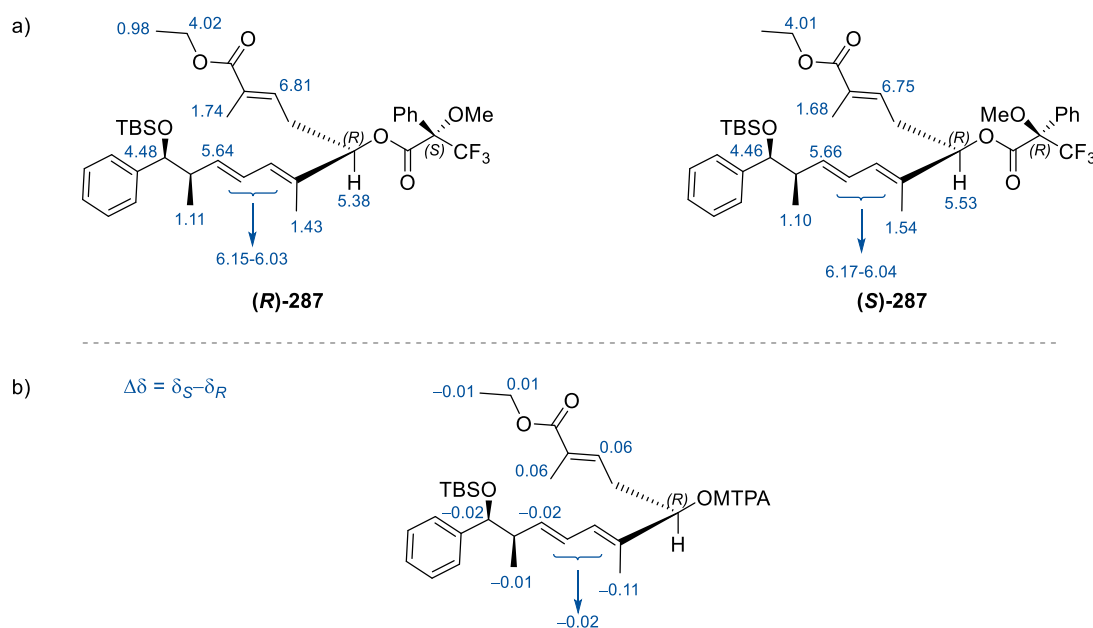
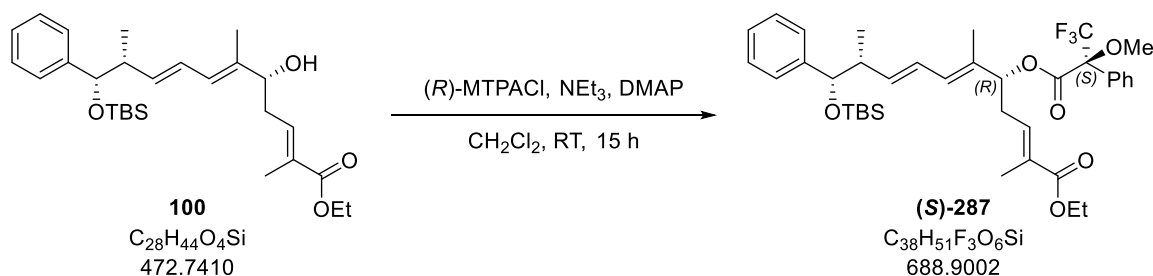


Abbildung 31: Analyse der Mosher Ester (*R*)-**287** und (*S*)-**287**: a) In blau sind die Verschiebungen der jeweiligen Protonen in ppm angegeben. b) In blau sind die Differenzen der Verschiebungen (wie oben beschrieben berechnet) angegeben.

Mosher-Ester (*S*)-**287**



Triethylamin (24 μ L, 17.5 mg, 0.17 mmol, 8.0 Äq.), 4-(Dimethylamino)-pyridin (4 mg, 29.4 μ mol, 1.4 Äq.) und (*R*)-(-)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenylacetylchlorid (16 μ L, 21.6 mg, 84.0 μ mol, 4.0 Äq.) werden nacheinander zu einer Lösung von Allylkohol **100** (10 mg, 21.0 μ mol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (1.1 mL, 0.02 M) gegeben und die Lösung für 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Essigsäureethylester (3 mL) verdünnt und mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogensulfat-

¹⁷ Die Mosher-Ester-Analyse wurde bereits im Rahmen der eigenen Masterarbeit durchgeführt. Sie ist hier noch einmal aufgeführt, um eine bessere Nachvollziehbarkeit zu gewährleisten.

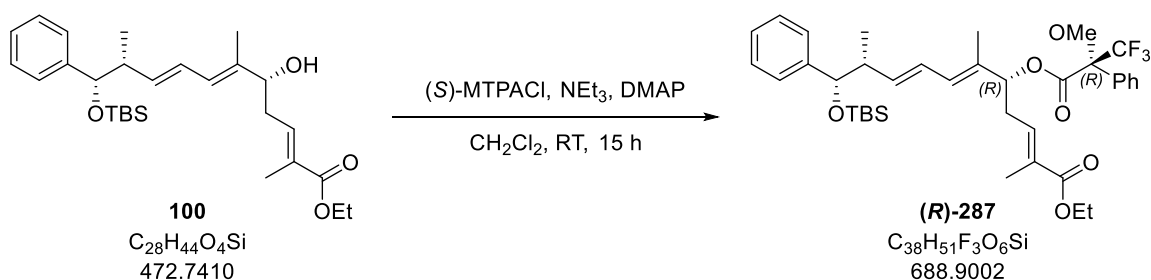
Lösung (3 mL), wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 M, 3 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (3 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 30:1) des Rückstandes liefert Mosher-Ester (**S**)-**287** (15 mg, 21.0 μmol , quant.; 3.1:1-Mischung mit dem C11-Diastereomer) als farbloses Öl.

Die analytischen Daten sind für das Hauptdiastereomer angegeben:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 7.67 (m, 2H), 7.28 – 7.03 (m, 8H), 6.81 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.15 – 6.03 (m, 2H), 5.64 (dd, $J = 13.6, 7.6$ Hz, 1H), 5.38 (dd, $J = 8.8, 5.2$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.02 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.50 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 2.57 – 2.47 (m, 1H), 2.45 – 2.31 (m, 1H), 2.18 – 2.04 (m, 1H), 1.74 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.98 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H), 0.05 (s, 3H), -0.15 (s, 3H) ppm.

$R_f = 0.42$ (Petrolether: Essigsäureethylester = 10:1).

Mosher-Ester (**R**)-**287**



Triethylamin (24 μL , 17.5 mg, 0.17 mmol, 8.0 Äq.), 4-(Dimethylamino)-pyridin (4 mg, 29.4 μmol , 1.4 Äq.) und (*S*)-(+)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenylacetylchlorid (16 μL , 21.6 mg, 84.0 μmol , 4.0 Äq.) werden nacheinander zu einer Lösung von Allylalkohol **100** (10 mg, 21.0 μmol , 1.0 Äq.) in Dichlormethan (1.1 mL, 0.02 M) gegeben und die Lösung für 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Essigsäureethylester (3 mL) verdünnt und mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogensulfat-Lösung (3 mL), wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 M, 3 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (3 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 30:1) des Rückstandes liefert Mosher-Ester (**R**)-**287** (15 mg, 21.0 μmol , quant.; 3.1:1-Mischung mit dem C11-Diastereomer) als farbloses Öl.

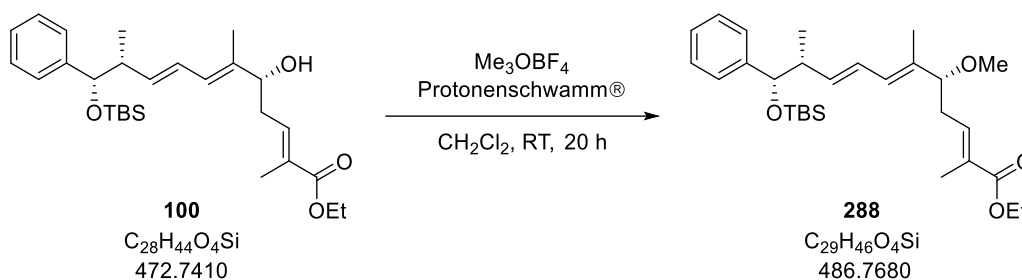
Die analytischen Daten sind für das Hauptdiastereomer angegeben:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 7.68 (m, 2H), 7.26 – 7.02 (m, 8H), 6.75 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.17 – 6.04 (m, 2H), 5.66 (dd, $J = 14.4, 7.6$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J = 8.0, 6.0$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.01 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.44 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 2.56 – 2.47 (m, 1H), 2.44 – 2.34 (m, 1H), 2.18 – 2.04 (m, 1H),

1.69 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.02 – 0.95 (m, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), –0.15 (s, 3H) ppm.

$R_f = 0.36$ (Petrolether: Essigsäureethylester = 10:1).

Methylether **288**



Trimethyloxoniumtetrafluoroborat (0.86 g, 5.79 mmol, 6.2 Äq.) wird in der Glovebox abgewogen, anschließend unter Argonatmosphäre mit Dichlormethan (3 x 1 mL) gewaschen¹⁸ und im Hochvakuum getrocknet. 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalin (1.54 g, 7.18 mmol, 7.7 Äq.) wird ebenfalls in der Glovebox eingewogen. Zu diesem wird im Argongegenstrom das zuvor gewaschene trockene Trimethyloxoniumtetrafluoroborat gegeben und Dichlormethan (46 mL, 0.02 M) wird hinzugefügt. Alkohol **100** (0.44 g, 0.93 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (9.3 mL, 0.10 M) wird über 5 min zur Reaktionslösung getropft und die Mischung für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Wässrige, gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 mL) und Dichlormethan (50 mL) werden hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit wässriger Kaliumhydrogensulfat-Lösung (1 M, 3 x 30 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (30 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 30:1) des Rückstandes liefert Methyl-Ether **288** (0.42 g, 0.87 mmol, 93%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.11 (m, 5H), 6.72 (td, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.15 (dd, $J = 15.2, 10.8$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.62 (dd, $J = 15.2, 7.2$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.54 – 2.42 (m, 2H), 2.41 – 2.28 (m, 1H), 1.82 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), –0.21 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.1, 143.9, 138.4, 138.0, 134.2, 129.2, 128.6, 127.7, 127.0, 126.8, 125.6, 86.1, 78.8, 60.5, 56.1, 45.7, 33.7, 26.0, 18.4, 14.4, 12.8, 11.3, –4.5, –4.9 ppm.

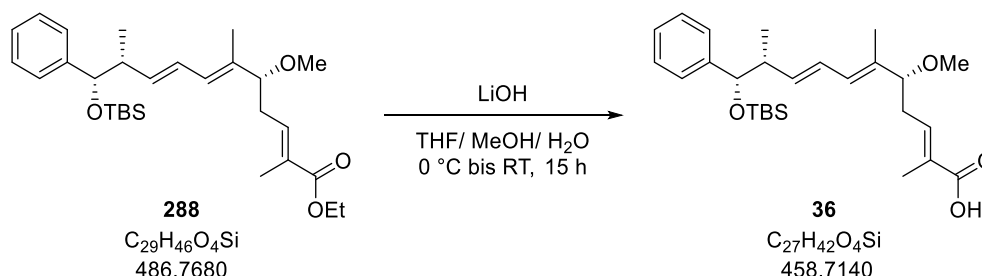
ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 509.3063, gefunden: 509.3062.

¹⁸ Hierbei kann ein geringer Teil vom Trimethyloxoniumtetrafluoroborat verloren gehen.

$R_f = 0.46$ (Petrolether: Essigsäureethylester = 20:1).

$[\alpha]_D^{20} = +6.5$ (c 1, Chloroform).

Carbonsäure **36** (Nordfragment)



Lithiumhydroxid (0.44 g, 14.6 mmol, 20 Äq.) wird bei 0 °C zu einer Lösung von Ethylester **288** (0.36 g, 0.73 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran/ Methanol/ Wasser (5.2 mL/ 1.3 mL/ 1.3 mL; 0.09 M) gegeben. Nach 15 min bei 0 °C wird das Kühlbad entfernt und es wird 15 h gerührt. Es wird mit Essigsäureethylester (10 mL) und Wasser (5 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit wässriger Salzsäure (1 M) auf pH ca. 3–4 eingestellt und mit Essigsäureethylester (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Carbonsäure **36** (0.33 g, 0.73 mmol, 100%) wird als farbloses Öl erhalten und direkt in die nächste Stufe eingesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.15 (m, 5H), 6.90 – 6.81 (m, 1H), 6.15 (ddd, $J = 15.2, 10.8, 1.2$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.63 (dd, $J = 15.2, 7.6$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.58 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.57 – 2.45 (m, 2H), 2.41 – 2.32 (m, 1H), 1.83 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), –0.21 (s, 3H) ppm.

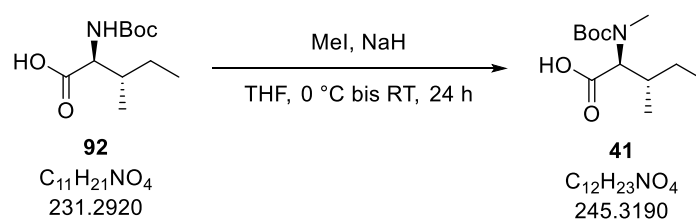
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 173.2, 143.9, 141.3, 138.2, 134.0, 128.8, 128.4, 127.8, 127.0, 126.8, 125.5, 85.9, 78.8, 56.1, 45.6, 33.9, 26.0, 18.4, 14.4, 12.4, 11.3, –4.5, –4.9 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 481.2750, gefunden: 481.2750.

$R_f = 0.55$ (Petrolether: Essigsäureethylester = 5:1).

$[\alpha]_D^{20} = +7.5$ (c 1, Chloroform).

***N*(Me)-*N*-Boc-L-Isoleucin (**41**)^[73]**



Zu *N*-Boc-L-Isoleucin (**92**) (2.00 g, 8.65 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran bei 0 °C (30 mL, 0.29 M) wird Methyljodid (5.4 mL, 12.3 g, 86.5 mmol, 10 Äq.) getropft. Anschließend wird über 3 h portionsweise Natriumhydrid (80% in Mineralöl; in 8 Portionen zu je 0.43 mg; gesamt: 3.46 g, 86.5 mmol, 10 Äq.) zugegeben und die Suspension für 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach Entfernen des Kühlbades wird für weitere 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird nach Kühlen auf 0 °C mit Diethylether (30 mL) verdünnt und durch vorsichtige Zugabe von wässriger, gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung (20 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit wässriger Salzsäure (1 M) auf ca. pH 3 angesäuert und mit Essigsäureethylester (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Essigester-Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung (15 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 x 15 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 4:1 + 1vol% Essigsäure) gereinigt und *N*(Me)-*N*-Boc-L-Isoleucin (**41**) (2.08 g, 8.46 mmol, 98%) als farbloser amorpher Feststoff erhalten.

Die analytischen Daten sind für eine Mischung der Rotamere¹⁹ angegeben:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.28 – 4.17 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.16 – 1.94 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.51 – 1.40 (m, 1H), 1.17 – 1.03 (m, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.5, 176.0, 156.8, 155.9, 80.8, 63.5, 33.5, 31.8, 30.7, 28.4, 25.2, 25.1, 16.1, 15.9, 10.8, 10.5 ppm.

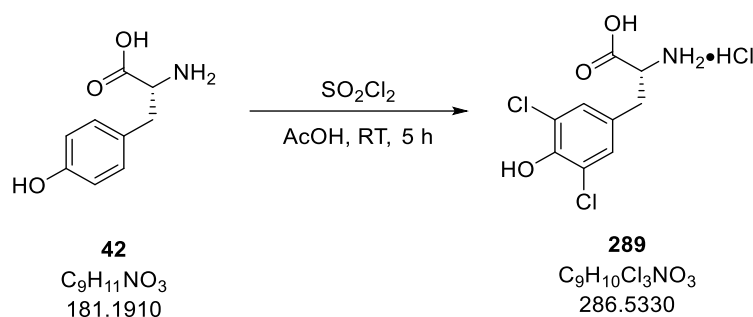
ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₁₂H₂₃NO₄Na [M+Na]⁺: 268.1525, gefunden: 268.1527.

R_f = 0.44 (Petrolether: Essigsäureethylester: Essigsäure = 4:1:0.1).

[α]_D²⁴ = –45 (c 1, Chloroform).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[166]

¹⁹ Durch eine Hochtemperaturmessung konnte gezeigt werden, dass Rotamere anstelle von Diastereomeren vorliegen. Auch die Vergleichsspektren in der Literatur weisen bei 298 K Rotamere auf.

3,5-Dichloro-D-Tyrosin Hydrochlorid (289)^[76]


Sulfurylchlorid (5.4 mL, 9.02 g, 66.2 mmol, 6.0 Äq.) wird über 5 min zu D-Tyrosin (**42**) (2.00 g, 11.0 mmol, 1.0 Äq.) in Essigsäure (11 mL, 1 M) getropft. Die erhaltene Lösung wird bei Raumtemperatur für 5 h gerührt und anschließend am Rotationsverdampfer auf die Hälfte des Volumens eingengt. Der Rückstand wird mit Diethylether (30 mL) versetzt und der erhaltene weiße Feststoff abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. 3,5-Dichloro-D-Tyrosin Hydrochlorid (**289**) (2.13 g, 7.43 mmol, 67%) wird als weißer amorpher Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ 7.28 (s, 2H), 3.95 (dd, *J* = 7.7, 5.3 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 14.7, 5.3 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 14.7, 7.8 Hz, 1H) ppm.

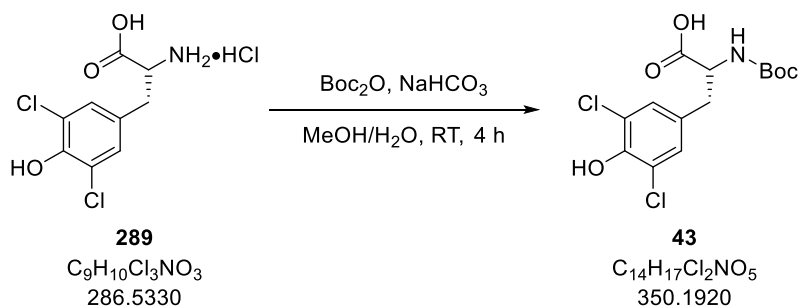
¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ 173.3, 147.2, 129.3, 128.6, 122.2, 55.6, 35.0 ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₉H₁₀NO₃Cl₂ [M+H]⁺: 250.0038, gefunden: 250.0033.

R_f = 0.11 (Dichlormethan: Methanol: Essigsäure = 8:1:1).

[α]_D²⁰ = +18.8 (c 1, Methanol).

Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[167] Weitere analytische Daten wurden erst nach Abschluss der praktischen Arbeiten an diesem Teil veröffentlicht, weshalb keine Vergleichsdaten zu diesen mehr aufgenommen wurden.

N-Boc-3,5-dichloro-D-tyrosin (43)


Zu einer Lösung von 3,5-Dichloro-D-Tyrosin (**289**) (0.40 g, 1.39 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol und Wasser (2:1; 8.5 mL, 0.17 M) werden nacheinander Natriumhydrogencarbonat (0.35 g, 4.19 mmol, 3.0 Äq.) und Di-*tert*-butyldicarbonat (0.36 mL, 0.37 g, 1.68 mmol, 1.2 Äq.) gegeben. Die

Reaktionsmischung wird für 4 h gerührt und anschließend wird die Mischung mit wässriger Salzsäure (1 M) auf pH ca. 3 – 4 eingestellt. Es wird mit Essigsäureethylester (10 mL) verdünnt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 1:1 + 1vol% Essigsäure) des Rückstandes liefert *N*-Boc-3,5-dichloro-D-tyrosin (**43**) (0.48 g, 1.38 mmol, 99%) als weißen Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.92 (bs, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.09 – 3.98 (m, 1H), 2.94 (dd, *J* = 13.8, 4.4 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 13.4, 10.7 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H) ppm.

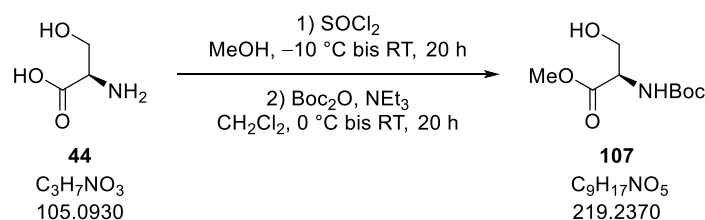
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.2, 155.4, 147.4, 131.0, 129.2, 121.7, 78.1, 54.7, 35.0, 28.1 ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₁₄H₁₆NO₅Cl₂ [M-H]⁻: 348.0406, gefunden: 348.0412.

R_f = 0.04 (Petrolether: Essigsäureethylester = 2:1 + 1vol% Essigsäure).

[α]_D²⁰ = -6.3 (*c* 1, Methanol).

N-Boc-D-Serin-OMe (**107**)^[77]



Zu einer Suspension von D-Serin (**44**) (4.00 g, 38.1 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol (75 mL, 0.5 M) wird bei -10 °C über 5 min Thionylchlorid (4.1 mL, 6.79 g, 57.1 mmol, 1.5 Äq.) getropft. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen und es wird für weitere 20 h gerührt. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* entfernt und D-Serin-OMe-HCl (**290**) wird als weißer Feststoff erhalten und ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Zu einer Suspension aus D-Serin-OMe-HCl (**290**) in Dichlormethan (40 mL, 0.95 M) wird Triethylamin (16 mL, 11.6 g, 0.11 mol, 3.0 Äq.) gegeben und anschließend auf 0 °C gekühlt. Eine Lösung aus Di-*tert*-butyldicarbonat (9.0 mL, 8.72 g, 40.0 mmol, 1.1 Äq.) in Dichlormethan (40 mL, 0.95 M) wird über 20 min zugetropft. Anschließend wird 1.5 h bei 0 °C und dann 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* entfernt und der Rückstand in Essigsäureethylester (0.10 L) aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit wässriger Kaliumhydrogensulfat-Lösung (1 M, 2 x 50 mL), wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen, über

Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. *N*-Boc-D-Serin-OMe (**107**) (7.96 g, 36.3 mmol, 95% über 2 Stufen) wird als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 5.47 (bs, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.03 – 3.88 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.36 (bs, 1H), 1.48 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 171.4, 155.9, 80.5, 63.7, 55.9, 52.8, 28.4 ppm.

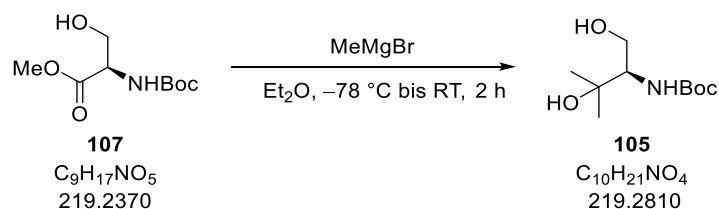
ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 242.1004, gefunden: 242.1002.

R_f = 0.64 (Petrolether: Essigsäureethylester = 1:2).

$[\alpha]_D^{20}$ = -12.4 (c 1, Chloroform).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[77]

Diol **105**^[168]



Zu einer Lösung von *N*-Boc-D-Serin-OMe (**107**) (7.96 g, 36.3 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (0.36 L, 0.10 M) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wird über 10 min Methylmagnesiumbromid (3 M in Diethylether, 76 mL, 0.23 mol, 6.3 Äq.) getropft. Das Kühlbad wird nach 5 min entfernt und die Reaktionslösung für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (0.10 L) wird bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ zugegeben, es wird auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester (3 x 0.20 L) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 2:3) des Rückstandes liefert Diol **105** (5.44 g, 24.8 mmol, 68%) als weißen amorphen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.43 – 5.41 (m, 1H), 4.02 – 3.09 (m, 1H), 3.87 – 3.75 (m, 1H), 3.74 – 3.44 (m, 1H), 2.98 (bs, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.34 (s, 3H), 1.23 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 156.6, 79.7, 73.9, 63.6, 57.8, 28.5, 27.5 ppm.

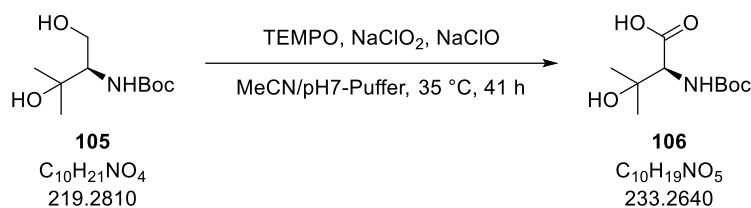
ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_9\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 242.1368, gefunden: 242.1367.

R_f = 0.32 (Petrolether: Essigsäureethylester = 1:2).

$[\alpha]_D^{20}$ = -23.6 (c 1, Chloroform).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[168]

Carbonsäure 106



Zu Diol **105** (2.18 g, 9.93 mmol, 1.0 Äq.) in Acetonitril (40 mL, 0.25 M) und Phosphatpuffer (pH = 7, 35 mL, 0.28 M) wird 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (0.16 g, 0.99 mmol, 0.1 Äq.) gegeben. Die Lösung wird auf 35 °C aufgewärmt und es werden über 2 h parallel mit Hilfe von zwei Spritzenpumpen Natriumchlorit-Lösung (2.00 M, 10.0 mL, 19.9 mmol, 2.0 Äq.) und Natriumhypochlorit-Lösung (0.04 M, 5.0 mL, 0.20 mmol, 20 mol%) zugetropft. Die Reaktionslösung wird für weitere 39 h bei 35 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Citronensäure auf ca. pH 3 angesäuert und mit Essigsäureethylester (30 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester (3 x 80 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 x 150 mL) gewaschen. Die erhaltene wässrige Phase wird mit wässriger Phosphorsäure (1 M) auf ca. pH 3~~Fehler! Textmarke nicht definiert.~~ angesäuert und mit Essigsäureethylester (4 x 75 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Trocknen des Rückstandes im Vakuum liefert Carbonsäure **106** (1.76 g, 7.54 mmol, 76%²⁰) als weißen amorphen Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 4.08 (s, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 174.3, 158.0, 80.7, 72.4, 63.3, 28.7, 27.1, 24.2 ppm.

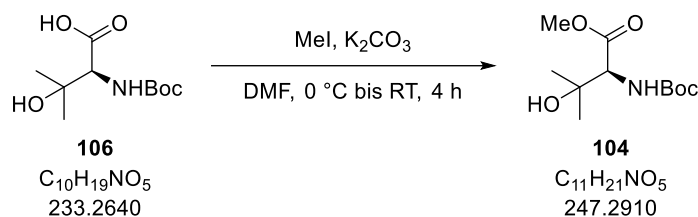
ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₁₀H₁₉NO₅Na [M+Na]⁺: 256.1161, gefunden: 256.1159.

R_f = 0.11 (Dichlormethan: Methanol = 20:1).

[α]_D²⁰ = -2.8 (c 1, Methanol).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für das Enantiomer überein.^[58]

²⁰ Im 3.25 mmol-Maßstab wurde eine Ausbeute von 93% erzielt.

Methylester **104**

Zu einer Lösung von Carbonsäure **106** (3.88 g, 16.6 mmol, 1.0 Äq.) in Dimethylformamid (24 mL, 0.7 M) wird bei 0 °C Kaliumcarbonat (2.53 g, 18.3 mmol, 1.1 Äq.) gegeben. Nach 10 min wird Methyljodid (2.1 mL, 4.71 g, 33.2 mmol, 2.0 Äq.) zugetropft. Es wird für 30 min bei 0 °C und für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird wässrige, gesättigte Natriumthiosulfat-Lösung (15 mL) zugegeben und es wird mit Essigsäureethylester (20 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung (2 x 10 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 x 10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 2:1 → 1:1) des Rückstandes liefert Methylester **104** (4.06 g, 16.4 mmol, 99%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5.42 (bs, 1 H), 4.19 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.24 (s, 6H) ppm.

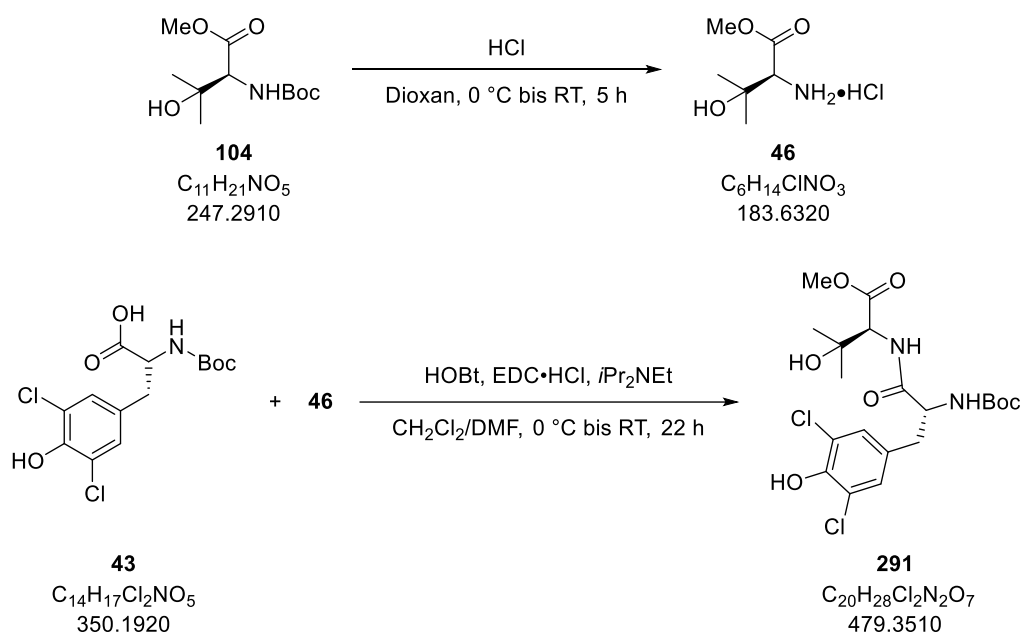
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): δ 172.6, 155.9, 80.3, 71.9, 61.2, 52.3, 28.4, 26.9, 26.4 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 270.1317, gefunden: 270.1317.

$R_f = 0.55$ (Dichlormethan: Methanol = 20:1).

$[\alpha]_D^{20} = -5.9$ (c 1, CHCl_3).

Dipeptid 291



Zu einer Lösung von Boc-Carbamat **104** (4.06 g, 16.4 mmol, 1.00 Äq.) in 1,4-Dioxan (60 mL, 0.3 M) bei 0 °C wird Salzsäure (4 M in 1,4-Dioxan, 60 mL, 0.25 mol, 15.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wird bei Raumtemperatur für 5 h gerührt. Anschließend wird *in vacuo* konzentriert und mit Methanol (3 x 5 mL) coevaporiert. Trocknen des Rückstandes im Hochvakuum liefert Hydrochlorid **46**²¹ (2.76 g, 15.0 mmol, 92%) als weißen amorphen Feststoff, welcher ohne weitere Charakterisierung umgesetzt wird.

Zu einer Lösung von Hydrochlorid **46** (0.21 g, 1.40 mmol, 1.00 Äq.) und Carbonsäure **43** (0.49 g, 1.40 mmol, 1.00 Äq.) in Dichlormethan/*N,N*-Dimethylformamid (1:1, 10.6 mL, 0.1 M) bei 0 °C werden nacheinander 1-Hydroxybenzotriazol-Hydrat (16% Wasser, 0.24 g, 1.47 mmol, 1.05 Äq.), *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid (0.29 g, 1.54 mmol, 1.10 Äq.) und Diisopropylethylamin (0.25 mL, 0.19 g, 1.47 mmol, 1.05 Äq.) gegeben. Nach 5 min bei 0 °C wird das Kühlbad entfernt und die Reaktionsmischung für weitere 22 h gerührt. Es wird mit Dichlormethan (10 mL) verdünnt und nacheinander mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL), wässriger Citronensäure-Lösung (10%, 5 mL), wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 1:1) des Rückstandes liefert Dipeptid **291** (0.54 g, 1.13 mmol, 81%) als weißen amorphen Feststoff.

²¹ Hydrochlorid **46** konnte auf dieser Stufe auch im Eifach gelagert werden.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.11 (s, 2H), 6.95 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.93 (bs, 1H), 5.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.41 – 4.34 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.07 – 2.95 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.22 (s, 3H), 1.14 (s, 3H) ppm.

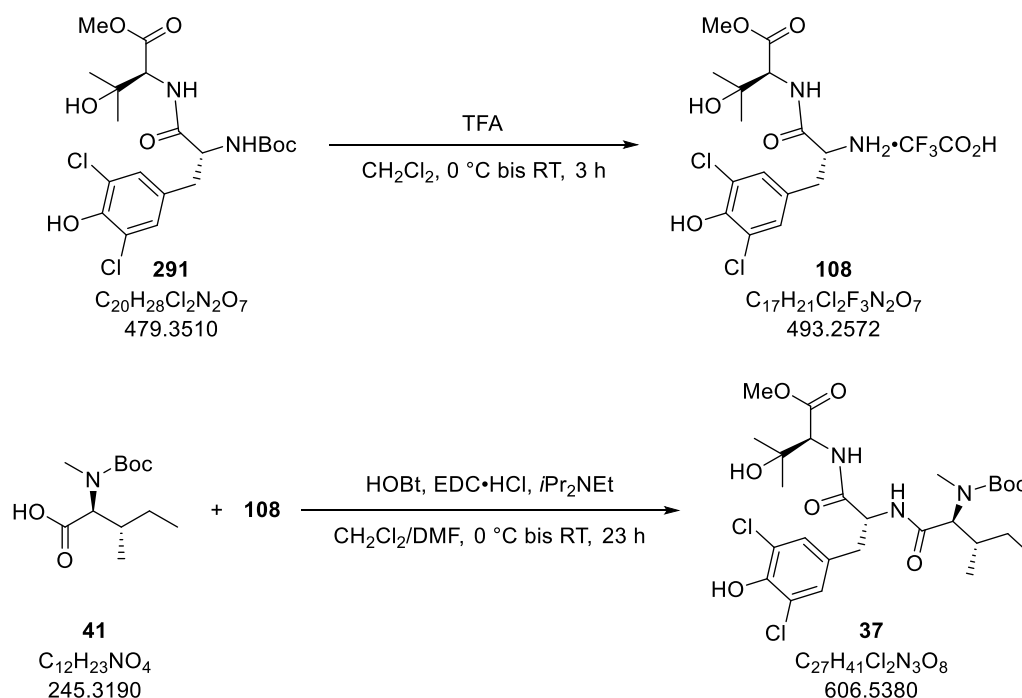
¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 171.9, 171.2, 155.5, 147.0, 130.0, 129.2, 121.3, 80.9, 77.3, 71.7, 60.1, 52.6, 36.9, 28.4, 26.9, 26.5 ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₂₀H₂₈N₂O₇Cl₂Na [M+Na]⁺: 501.1171, gefunden: 501.1170.

R_f = 0.55 (Petrolether: Essigsäureethylester = 1:1).

[α]_D²⁰ = +4.6 (c 1, Chloroform).

Tripeptid 37



Zu Boc-Carbamat **291** (74.0 mg, 0.15 mmol, 1.00 Äq.) in Dichlormethan (1.6 mL, 0.1 M) wird bei 0 °C Trifluoressigsäure (0.4 mL, 0.4 M) gegeben. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktionsmischung für 3 h gerührt. Es wird *in vacuo* konzentriert und mit Methanol (3 x 1 mL) coevaporiert. Trocknen im Hochvakuum liefert Trifluoroacetat **108** (0.15 mmol) welches direkt weiter umgesetzt wird.

Zu einer Lösung von Trifluoroacetat **108** und Carbonsäure **41** (38 mg, 0.15 mmol, 1.00 Äq.) in Dichlormethan/*N,N*-Dimethylformamid (1:1, 1.2 mL, 0.1 M) werden bei 0 °C nacheinander 1-Hydroxybenzotriazol-Hydrat (16% Wasser, 26.0 mg, 0.16 mmol, 1.05 Äq.), *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid (33.0 mg, 0.17 mmol, 1.10 Äq.) und *Diisopropylethylamin* (28 µL, 22.1 mg, 0.16 mmol, 1.10 Äq.) gegeben. Nach 10 min bei 0 °C wird das Kühlbad entfernt und die Reaktionsmischung für weitere 23 h gerührt. Es wird mit Dichlormethan (5 mL) verdünnt und nacheinander mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung

(3 mL), wässriger Citronensäure-Lösung (10%, 3 mL), wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (3 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 1:1) des Rückstandes liefert Tripeptid **37** (54.0 mg, 89.0 μ mol, 57% über zwei Stufen²², *dr* 3:1) als weißen amorphen Feststoff.

Die analytischen Daten sind für die 3:1-Mischung des Haupt- (mj.)- und Neben- (mn.)-isomeres angegeben:

¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO, 330 K): δ 9.64 (bs, 1H), 8.15 – 7.90 (bm, 2H), 7.29 (s, 2H, mj.), 7.27 (s, 2H, mn.), 4.70 (bs, 1H), 4.61 (bs, 1H, mj.), 4.60 (bs, 1H, mn.), 4.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, mn.), 4.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, mj.), 4.15 (bs, 1H), 3.63 (s, 3H, mn.), 3.62 (s, 3H, mj.), 2.92 (dd, *J* = 13.8, 4.5 Hz, 1H), 2.79 - 2.61 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.81 – 1.72 (m, 1H, mj.), 1.55 – 1.47 (m, 1H, mn.), 1.40 (s, 9H, mj.), 1.36 (s, 9H, mn.), 1.28 – 1.19 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.98 – 0.84 (m, 1H), 0.79 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, mj.), 0.68 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, mn.), 0.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, mn.), 0.48 (bs, 3H, mj.) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, (CD₃)₂SO, 330 K): δ 170.8 (mn.), 170.7 (mn.), 170.44 (mj.), 170.36 (mn.), 170.3 (mj.), 169.4 (mj.), 154.9, 147.23 (mn.), 147.15 (mj.), 130.6 (mj.), 130.5 (mn.), 129.1 (mj.), 129.0 (mn.), 121.6, 78.8 (mj.), 77.8 (mn.), 70.3, 60.4, 53.3 (mn.), 53.2 (mj.), 51.1, 36.8 (mn.), 36.2, 32.0 (mj.), 29.4, 27.9 (mn.), 27.8 (mj.), 26.92 (mn.), 26.86 (mj.), 26.09 (mj.), 26.06 (mn.), 24.0 (mj.), 23.7 (mn.), 14.7 (mj.), 14.5 (mn.), 10.7 (mn.), 10.0 (mj.) ppm.

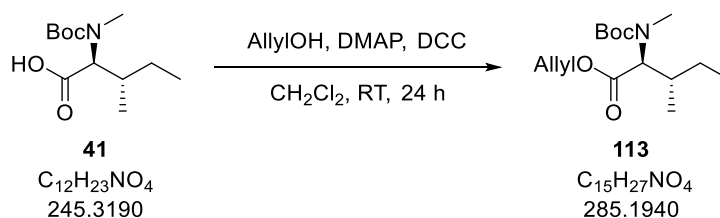
ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₂₇H₄₁N₃O₈Cl₂Na [M+Na]⁺: 628.2168, gefunden: 628.2162.

R_f = 0.47 (Petrolether: Essigsäureethylester = 1:1).

[α]_D²⁰ = -25.4 (*c* 1, Chloroform).

4.3.2 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 2.5.2

Allylester **113**



Zu Carbonsäure **41** (0.50 g, 2.04 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (20 mL, 0.1 M) werden bei Raumtemperatur nacheinander 4-(Dimethylamino)pyridin (50.0 mg, 0.41 mmol, 0.2 Äq.), Allylalkohol

²² Im größeren Maßstab wurden teilweise geringere Ausbeuten beobachtet (bei 0.75 mmol von Dipeptid **291** wurden 44% über 2 Stufen isoliert).

(0.21 mL, 0.18 g, 3.06 mmol, 1.5 Äq.) und *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (0.63 g, 3.06 mmol, 1.5 Äq.) gegeben und die Lösung für 24 h gerührt. Es wird über Celite® (Dichlormethan, 20 mL) filtriert und das Filtrat mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat Lösung (20 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 8:1) liefert Allylester **113** (0.51 g, 1.79 mmol, 88%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 330 K²³): δ 5.95 – 5.85 (m, 1H), 5.31 (qd, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.22 (dd, *J* = 10.4, 1.0 Hz, 1H), 4.67 – 4.19 (m, 3H)²⁴, 2.83 (s, 3H), 2.00 (bs, 1H), 1.47 – 1.44 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.16 – 1.05 (m, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 171.2, 156.1, 132.2, 118.3, 80.2, 65.2, 63.7²⁴, 62.4²⁴, 33.9, 30.6, 28.5, 25.3, 16.1, 10.6 ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₁₅H₂₇NO₄Na [M+Na]⁺: 308.1838, gefunden: 308.1837.

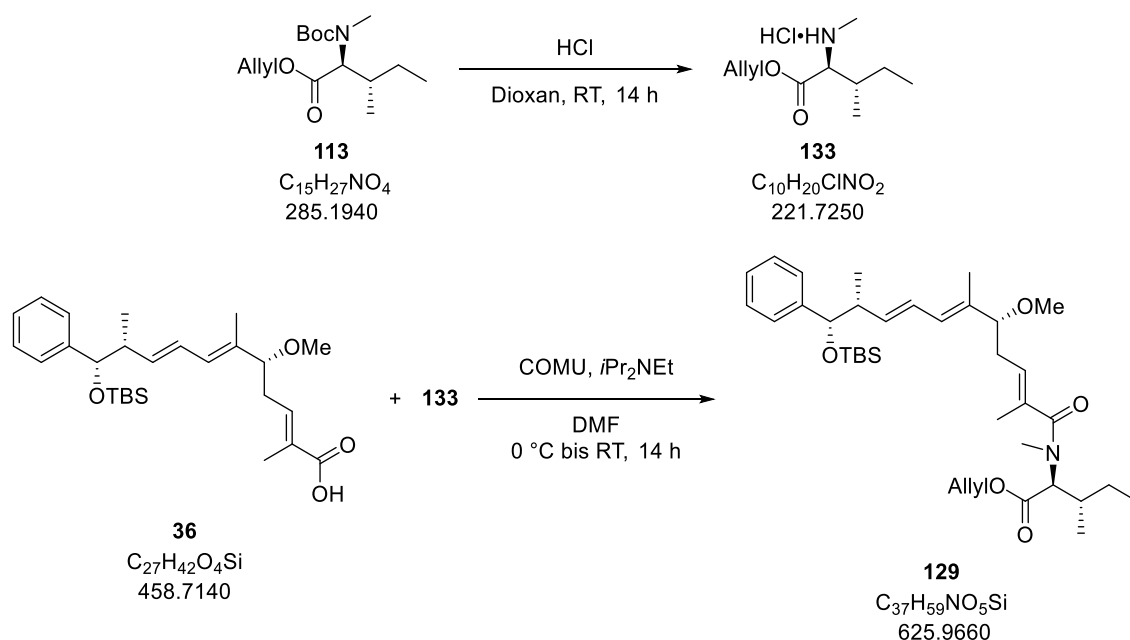
R_f = 0.42 (Petrolether: Essigsäureethylester = 10:1).

[α]_D²⁴ = -71 (c 1, Chloroform).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[74]

²³ Da hier bei Raumtemperatur Rotamere vorliegen, wurde das ¹H-NMR bei 330 K aufgenommen. Die Vergleichsspektren in der Literatur sind bei 298 K gemessen. Auch bei diesen treten Rotamere auf.

²⁴ Rotamer-Signale.

N-Me-Amid 129


Zu einer Lösung von Allylester **113** (0.42 g, 1.46 mmol, 1.0 Äq.) in 1,4-Dioxan (5.6 mL, 0.26 M) wird Salzsäure (4 M in 1,4-Dioxan, 5.6 mL, 21.9 mmol, 15 Äq.) gegeben und für 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird *in vacuo* konzentriert, mit Methanol coevaporiert (2 x 5 mL) und im Hochvakuum getrocknet, welches Hydrochlorid **133** liefert. Dieses wird direkt in die nächste Stufe eingesetzt.

Zu einer Lösung von Carbonsäure **36** (0.33 g, 0.73 mmol, 1.0 Äq.) in *N,N*-Dimethylformamid (7.5 mL, 0.10 M) bei 0 °C werden nacheinander Diisopropylethylamin (0.15 mL, 0.11 g, 0.88 mmol, 1.2 Äq.) und COMU® (0.38 g, 0.88 mmol, 1.2 Äq.) gegeben. Nach 5 min wird Amin-Hydrochlorid **133** (1.46 mmol, 2.0 Äq.) in *N,N*-Dimethylformamid (7.5 mL, 0.10 M) über 5 min zur Reaktionsmischung getropft. Es wird weiteres Diisopropylethylamin (0.25 mL, 0.19 g, 1.46 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Die orange Lösung wird für 5 min bei 0 °C gerührt und anschließend das Kühlbad entfernt, es wird für weitere 14 h gerührt. Essigsäureethylester (20 mL) und Wasser (15 mL) werden zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger Salzsäure (1 M, 10 mL), wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 5:1) des Rückstandes liefert Amid **129** (0.37 g, 0.60 mmol, 82%) als farbloses Öl.

1H -NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.29 – 7.24 (m, 2H), 7.21 – 7.15 (m, 3H), 7.10 – 7.04 (m, 1H), 6.23 (ddd, $J = 15.2, 10.8, 0.9$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.71 – 5.60 (m, 3H), 5.11 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.95 (dd, $J = 10.4, 1.4$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.42 – 4.37 (m, 2H), 3.38 (s, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.93 (s,

3H), 2.61 – 2.51 (m, 1H), 2.46 – 2.34 (m, 1H), 2.24 – 2.15 (m, 1H), 2.02 (bs, 1H), 1.82 (bs, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.43 – 1.32 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.99 – 0.96 (m, 1H), 0.89 (bs, 3H), 0.78 (bs, 3H), 0.05 (s, 3H), –0.15 (s, 3H) ppm.

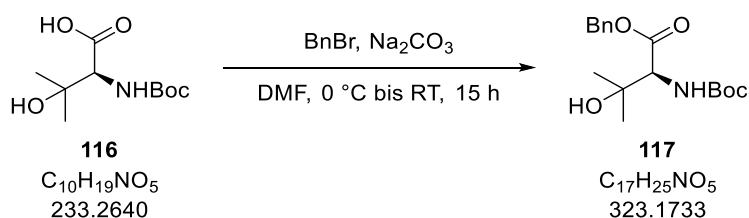
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6) δ 173.9, 170.7, 144.1, 137.5, 135.3, 133.4, 132.4, 128.5, 128.2, 127.5, 127.1, 126.2, 118.2, 86.5, 79.5, 79.3, 65.2, 55.8, 46.1, 33.9, 32.8, 26.1, 25.4, 18.5, 16.1, 15.3, 14.8, 11.3, –4.4, –4.8 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{37}\text{H}_{59}\text{NO}_5\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 648.4060, gefunden: 648.4054.

$R_f = 0.36$ (Petrolether: Essigsäureethylester = 4:1).

$[\alpha]_D^{20} = -44.4$ (c 1, Chloroform).

Benzylester 117



Zu einer Lösung von Natriumcarbonat (2.45 g, 23.2 mmol, 3.0 Äq.) und Carbonsäure **116** (1.80 g, 7.72 mmol, 1.0 Äq.) in *N,N*-Dimethylformamid (24 mL, 0.32 M) wird bei 0 °C über 5 min Benzylbromid (1.8 mL, 2.59 g, 15.4 mmol, 2.0 Äq.) getropft. Die erhaltene Lösung wird 5 min bei 0 °C und 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (10 mL) wird zugegeben und mit Essigsäureethylester (30 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 x 15 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 5:1) des Rückstandes liefert Benzylester **117** (2.41 g, 7.47 mmol, 96%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.31 (m, 5H), 5.40 (bs, 1H), 5.24 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.40 (bs, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.22 (d, $J = 10.6$ Hz, 6H) ppm.

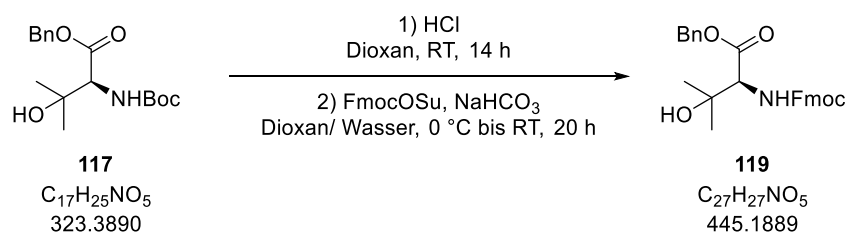
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 155.9, 135.2, 128.8, 128.7, 128.6, 80.3, 72.1, 67.3, 61.4, 28.4, 27.0, 26.5 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 346.1630, gefunden.: 346.1631.

$R_f = 0.25$ (Petrolether: Essigsäureethylester = 5:1).

$[\alpha]_D^{20} = -11.6$ (c 1, Chloroform).

Fmoc-Amin 119



Salzsäure (4 M in 1,4-Dioxan, 14 mL, 57.6 mmol, 15 Äq.) wird zu Benzylester **117** (1.24 g, 3.84 mmol, 1.0 Äq.) in 1,4-Dioxan (14 mL, 0.27 M) gegeben und bei Raumtemperatur für 14 h gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung *in vacuo* konzentriert und mit Methanol (2 x 5 mL) coevaporiert. Trocknen im Hochvakuum liefert Amin-Hydrochlorid **292** als weißen Feststoff, welcher ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wird.

Zu einer Lösung von Amin-Hydrochlorid **292** und Natriumhydrogencarbonat (1.13 g, 13.4 mmol, 3.5 Äq.) in Wasser (7.5 mL, 0.51 M) wird bei 0 °C über 20 min *N*-(9-Fluorenylmethoxycarbonyloxy)succinimid (1.30 g, 3.84 mmol, 1.0 Äq.) in 1,4-Dioxan (7.5 mL, 0.51 M) getropft. Die Reaktion wird 5 min bei 0 °C und anschließend 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Es werden Essigsäureethylester (10 mL) und Wasser (10 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 3:1) des Rückstandes liefert Fmoc-Amin **119** (1.65 g, 3.71 mmol, 97% über 2 Stufen) als weißen amorphen Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 – 7.74 (m, 2H), 7.62 – 7.55 (m, 2H), 7.46 – 7.28 (m, 9H), 5.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.46 – 4.39 (m, 2H), 4.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.22 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.25 – 1.75 (bs, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.23 (s, 3H) ppm.

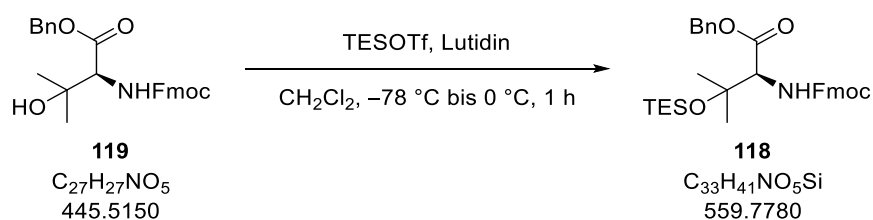
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.6, 156.5, 143.9, 143.8, 141.5, 135.0, 128.8, 128.8, 128.6, 127.9, 127.2, 125.2, 120.2, 120.1, 72.1, 67.5, 67.4, 61.7, 47.3, 27.0, 26.5 ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₂₇H₂₇NO₅Na [M+Na]⁺: 468.1787, gefunden: 468.1784.

R_f = 0.30 (Petrolether: Essigsäureethylester = 3:1).

[α]_D²⁰ = -2.4 (c 1, Chloroform).

TES-Ether 118



2,6-Lutidin (0.97 mL, 0.89 g, 8.32 mmol, 4.0 Äq.) und Triethylsilyltrifluormethansulfonat (0.94 mL, 1.10 g, 4.16 mmol, 2.0 Äq.) werden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ nacheinander zu Alkohol **119** (0.93 g, 2.08 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (20 mL, 0.10 M) gegeben und weitere 5 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Nach einer weiteren Stunde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ wird wässrige, gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger Kaliumhydrogensulfat-Lösung (1 M, 10 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 10:1) des Rückstandes liefert TES-Ether **118** (1.15 g, 2.05 mmol, 99%) als farbloses Öl.

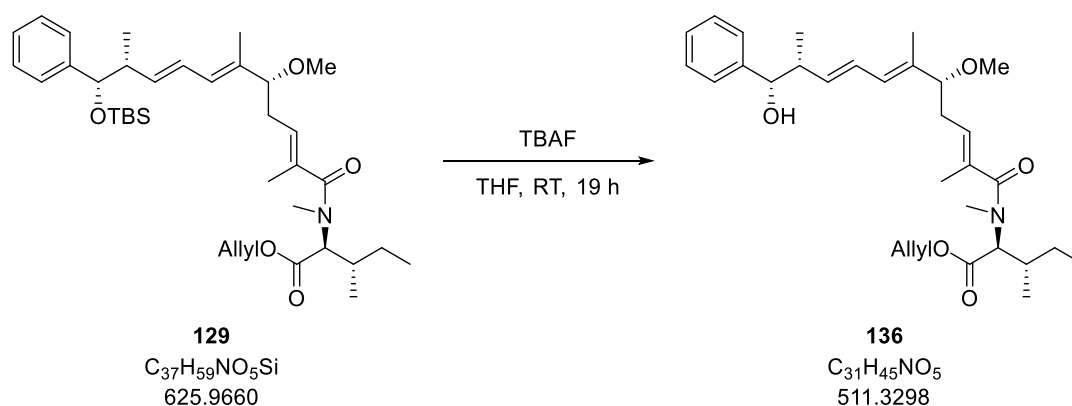
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 – 7.74 (m, 2H), 7.64 – 7.56 (m, 2H), 7.44 – 7.27 (m, 9H), 5.63 (d, $J = 9.6\text{ Hz}$, 1H), 5.20 (d, $J = 12.2\text{ Hz}$, 1H), 5.14 (d, $J = 12.2\text{ Hz}$, 1H), 4.41 – 4.36 (m, 2H), 4.27 – 4.18 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.94 (t, $J = 7.9\text{ Hz}$, 9H), 0.57 (q, $J = 7.9\text{ Hz}$, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 156.3, 144.2, 143.9, 141.5, 141.4, 135.5, 128.7, 128.6, 128.5, 127.8, 127.8, 127.2, 125.3, 125.3, 120.1, 74.9, 67.2, 67.1, 63.4, 47.3, 28.2, 28.0, 7.1, 6.7 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{NO}_5\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 582.2652, gefunden: 582.2650.

$R_f = 0.27$ (Petrolether: Essigsäureethylester = 10:1).

$[\alpha]_D^{20} = -14.9$ (c 1, Chloroform).

Alkohol **136**


Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in Tetrahydrofuran, 2.3 mL, 2.29 mmol, 4.0 Äq.) wird über 5 min zu einer Lösung von TBS-Ether **129** (0.36 g, 0.57 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (2.9 mL, 0.20 M) getropft. Die Reaktionslösung wird für 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Essigsäureethylester (5 mL) und Wasser (5 mL) verdünnt, die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird Essigsäureethylester (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 3:1 → 2:1) des Rückstandes liefert Alkohol **136** (0.24 g, 0.47 mmol, 83%) als farbloses Öl.

1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.24 – 7.16 (m, 3H), 7.12 – 7.06 (m, 1H), 6.34 – 6.23 (m, 1H), 5.91 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.78 – 5.55 (m, 3H), 5.10 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.99 – 4.93 (m, 1H), 4.53 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.44 – 4.35 (m, 2H), 3.38 (bs, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.89 (bs, 3H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.42 – 2.33 (m, 1H), 2.23 – 2.12 (m, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.79 (bs, 3H), 1.57 (d, $J = 3.6$ Hz, 3H), 1.34 (bs, 1H), 1.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.87 (bs, 3H), 0.93 – 0.71 (m, 1H), 0.77 (bs, 3H) ppm.

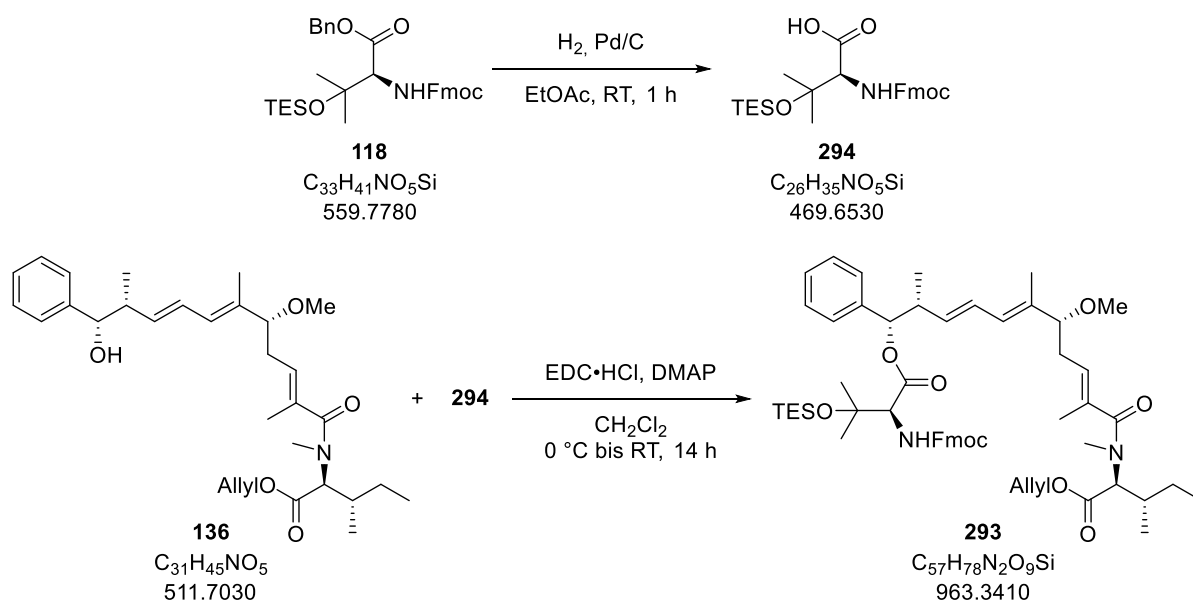
^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 174.3 (HMBC-Korrelation), 171.0 (HMBC-Korrelation), 144.1, 144.0, 137.7, 137.6, 135.15, 135.11, 133.3, 132.3, 128.6, 128.5, 128.4, 128.24, 128.22, 127.9, 127.4, 127.3, 126.99, 126.98, 126.2, 118.3 (HMBC-Korrelation), 86.45, 86.44, 77.7, 77.6, 65.2, 55.94, 55.87, 55.85, 44.91, 44.89, 33.9, 32.6, 25.4, 16.12, 16.05, 14.99, 14.87, 11.3, 11.1 ppm.²⁵

ESI-HRMS: m/z calc. für $C_{31}H_{45}NO_5Na[M+Na]^+$: 534.3195, gefunden: 534.3192.

$R_f = 0.29$ (Petrolether: Essigsäureethylester = 3:1).

$[\alpha]_D^{20} = -54.3$ (c 1, Chloroform).

²⁵ Es liegen Rotamere vor.

Ester **293**


Wasserstoff wird für 5 min durch eine Suspension von Benzylester **118** (0.56 g, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) und Palladium auf Aktivkohle (10% Pd-Basis, 0.11 g, 0.10 mmol, 0.1 Äq.) in Essigsäureethylester (10 mL, 0.10 M) geblubbert. Die Reaktionsmischung wird anschließend für 1 h unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Es wird durch Celite[®] (Essigsäureethylester, 0.25 mL) filtriert. Das Filtrat wird *in vacuo* konzentriert, Carbonsäure **294** (0.47 g, 1.00 mmol, quant.) wird erhalten und in die nächste Stufe eingesetzt.

N-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (0.19 g, 1.00 mmol, 2.5 Äq.) und 4-(Dimethylamino)pyridin (50.0 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq.) werden bei 0 °C nacheinander zu einer Lösung von Alkohol **136** (0.20 g, 0.40 mmol, 1.0 Äq.) und Carbonsäure **294** (0.47 g, 1.00 mmol, 2.5 Äq.) in Dichlormethan (4.0 mL, 0.10 M) gegeben. Es wird weitere 5 min bei 0 °C gerührt, das Kühlbad wird entfernt und für 14 h weitergerührt. Dichlormethan (4 mL) und Wasser (4 mL) werden hinzugeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 5:1 → 2:1) des Rückstandes liefert Ester **293** (0.23 g, 0.24 mmol, 60%; 96% brsm) als farbloses Öl. Zudem wird nicht umgesetzter Alkohol **136** (76.8 mg, 0.15 mmol, 38%) reisoliert.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.81 – 7.72 (m, 2H), 7.67 – 7.54 (m, 2H), 7.47 – 7.37 (m, 2H), 7.35 – 7.23 (m, 7H), 6.11 (dd, *J* = 14.9, 11.0 Hz, 1H), 5.93 – 5.78 (m, 2H), 5.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.44 (bs, 1H), 5.39 (dd, *J* = 15.2, 7.8 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 4.45 – 4.15 (m, 5H), 3.49 – 3.42 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.94 – 2.80 (m, 1H),

2.44 – 2.31 (m, 1H), 2.29 – 2.17 (m, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.44 – 1.32 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.13 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.88 (m, 15H), 0.49 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H) ppm.

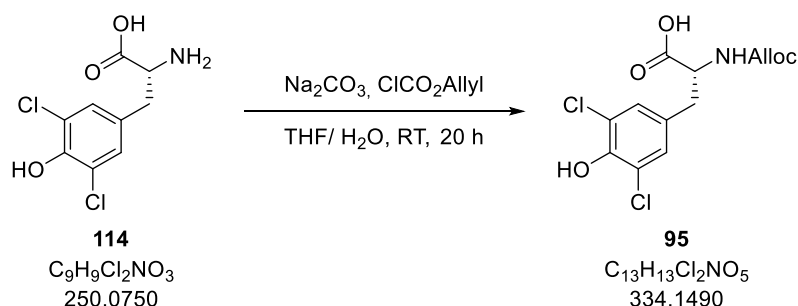
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 174.5 (HMBC-Korrelation), 169.9, 163.1 (HMBC-Korrelation), 156.3, 144.1, 143.9, 141.44, 141.42, 138.3, 135.5, 134.6, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 127.2, 125.3, 120.1, 86.2, 80.7, 74.9, 67.2, 63.3, 56.1, 47.3, 42.2, 28.6, 27.8, 25.2, 16.0, 11.2, 7.1, 6.6 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{57}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}_9\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 985.5374, gefunden: 985.5377.

$R_f = 0.42$ (Petrolether: Essigsäureethylester = 2:1).

$[\alpha]_D^{20} = -47.5$ (c 0.8, Chloroform).

***N*-Alloc-3,5-dichloro-D-tyrosin (95)**



Natriumcarbonat (1.30 g, 12.2 mmol, 3.5 Äq.) und Allylchloroformat (0.37 mL, 0.42 g, 3.49 mmol, 1.0 Äq.) werden nacheinander zu einer Lösung von 3,5-Dichloro-D-tyrosin (**114**) (1.00 g, 3.49 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (17.5 mL, 0.20 M) und Wasser (17.5 mL, 0.20 M) gegeben und für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Tetrahydrofuran wird *in vacuo* entfernt und der Rückstand in Methyl-tert-butylether (10 mL) aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit wässriger Salzsäure (1 M) auf pH ca. 2 gebracht und mit Essigsäureethylester (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 8:1 + 1 vol% Essigsäure) gereinigt, welches *N*-Alloc-3,5-dichloro-D-tyrosin (**95**) (1.07 g, 3.20 mmol, 91%) als farbloses Öl liefert.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12.71 (bs, 1H), 9.92 (bs, 1H), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.25 (s, $J = 11.9$ Hz, 2H), 5.94 – 5.75 (m, 1H), 5.21 (dd, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 10.5, 1.0$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.20 – 4.04 (m, 1H), 2.98 (dd, $J = 13.8, 4.3$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 13.8, 10.7$ Hz, 1H) ppm.

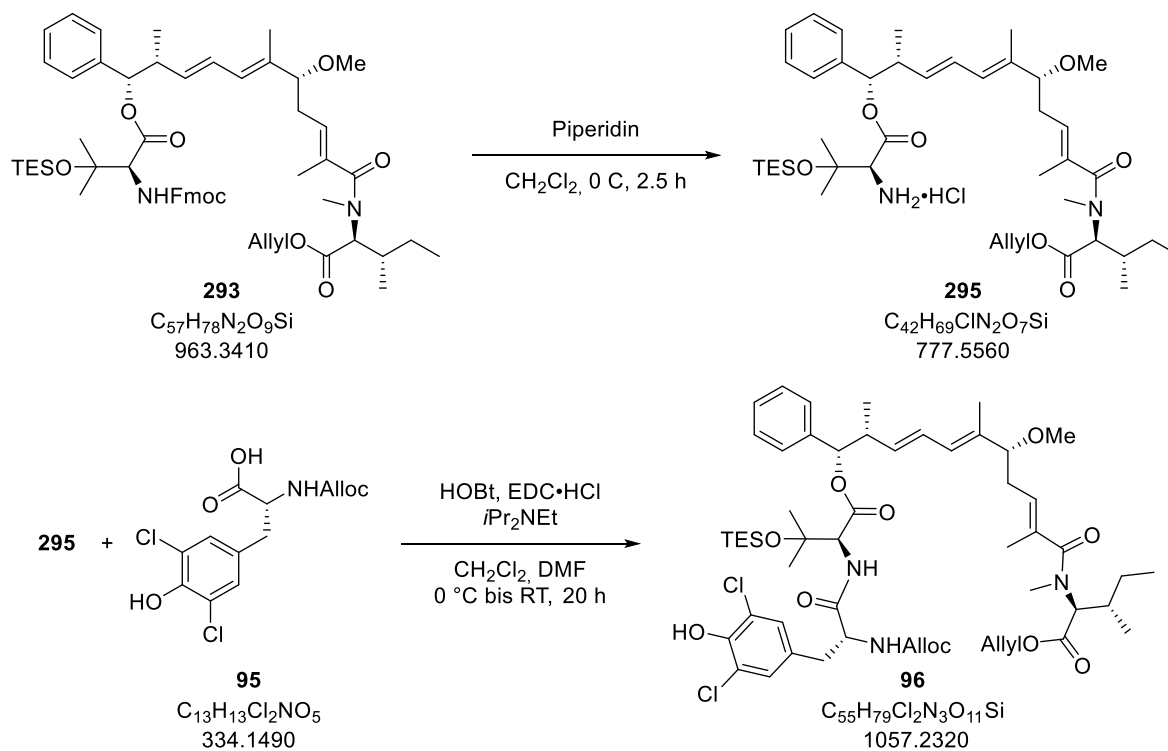
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 173.0, 155.8, 147.5, 133.5, 130.9, 129.2, 121.9, 116.9, 79.2, 64.4, 35.0 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NO}_5\text{Cl}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 332.0093, gefunden: 332.0095.

$R_f = 0.25$ (Petrolether: Essigsäureethylester = 1:1).

$[\alpha]_D^{20} = -10.1$ (c 1, Methanol).

Amid 96



Piperidin (40 μ L, 20 vol% in Dichlormethan) in Dichlormethan (0.2 mL, 0.01 M) wird bei 0 °C zu Fmoc-Amin **293** (18.7 mg, 19.7 μ mol, 1.0 Äq.) gegeben. Die Mischung wird für 2.5 h gerührt und anschließend *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 4:1 \rightarrow 1:1) des Rückstandes liefert Amin **295** (10.5 mg, 14.4 μ mol, 73%), welches direkt weiter umgesetzt wird.

1-Hydroxybenzotriazol-Hydrat (12% Wasser, 4.6 mg, 28.8 μ mol, 2.0 Äq.), *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (5.5 mg, 28.8 μ mol, 2.0 Äq.) und Diisopropylethylamin (4.9 μ L, 3.6 mg, 28.8 μ mol, 2.0 Äq.) werden nacheinander bei 0 °C zu einer Lösung von Amin **295** (10.5 mg, 14.4 μ mol, 1.0 Äq.) und Carbonsäure **95** (9.6 mg, 28.8 μ mol, 2.0 Äq.) in Dichlormethan (0.1 mL, 0.14 M) gegeben. Es wird weitere 5 min bei 0 °C gerührt, anschließend wird das Kühlbad entfernt und es wird weitere 20 h gerührt. Es wird mit Dichlormethan (1 mL) und Wasser (1 mL) verdünnt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 x 2 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische

Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Aceton = 5:1 → 3:1) des Rückstandes liefert Amid **96** (11.7 mg, 11.1 μmol, 77%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.23 (m, 5H), 7.10 (s, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 15.1, 10.8 Hz, 1H), 5.95 – 5.79 (m, 3H), 5.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.39 (dd, *J* = 15.2, 7.7 Hz, 1H), 5.50 – 5.17 (m, 7H), 4.65 – 4.49 (m, 5H), 4.46 – 4.38 (m, 1H), 4.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.49 – 3.41 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.99 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.91 – 2.81 (m, 1H), 2.41 – 2.32 (m, 1H), 2.29 – 2.19 (m, 1H), 2.05 – 1.93 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.43 – 1.26 (m, 2H), 1.16 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.93 – 0.84 (m, 6H), 0.79 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H), 0.40 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H) ppm.

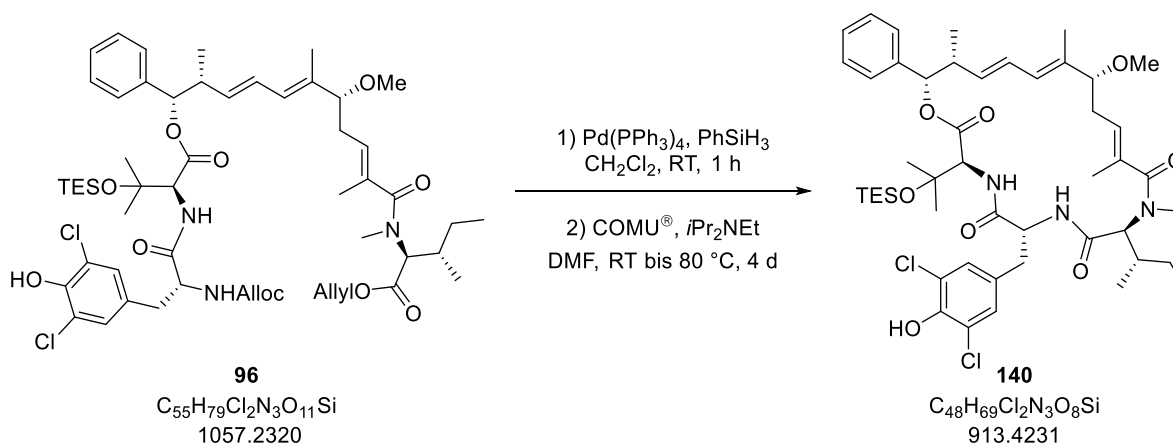
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.7 (HMBC-Korrelation), 170.4, 169.3, 155.8, 147.2, 138.3, 135.5, 134.5, 132.4, 131.8, 129.9, 129.3, 128.3, 128.2, 128.0, 127.5, 127.0, 121.4, 118.4, 86.2, 80.9, 74.4, 66.3, 61.7, 60.3, 56.2, 56.1, 42.1, 37.2, 34.2, 33.4, 32.4, 29.8, 28.7, 27.7, 26.6, 25.2, 16.8, 16.0, 11.2, 7.0, 6.5 ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₅₅H₇₉N₃O₁₁Cl₂SiNa [M+Na]⁺: 1078.4759, gefunden: 1078.4755.

R_f = 0.25 (Petrolether: Aceton = 3:1).

[α]_D²⁰ = -34.7 (c 1, Chloroform).

Macrolacton **140**



Zu einer Lösung von Allyl-Ester **96** (25 mg, 23.7 μmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (0.47 mL, 0.05 M) werden Phenylsilan (11.7 μL, 10.3 mg, 94.6 μmol, 4.0 Äq.) und Tertakis(Triphenylphosphin)-palladium(0) (2.5 mg, 2.37 μmol, 0.1 Äq.) gegeben. Es wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch Celite[®] (Dichlormethan, 10 mL) filtriert. Das Filtrat wird *in vacuo* konzentriert und die erhaltene Säure direkt in die nächste Stufe eingesetzt.

Zu einer Lösung der zuvor erhaltenen Säure und Diisopropylethylamin (16 μL, 12.2 mg, 94.6 μmol, 4.0 Äq.) in *N,N*-Dimethylformamid (2.0 mL, 0.01 M) wird mit Hilfe einer Spritzenpumpe über 2 h

COMU® (10.0 mg, 23.7 μmol , 1.0 Äq.) in *N,N*-Dimethylformamid (0.4 mL, 0.06 M) getropft. Die Reaktionslösung wird für 13 h bei Raumtemperatur und für 3 d bei 80 °C gerührt. Es wird auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und mit Essigsäureethylester (2 mL) und Wasser (2 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger Salzsäure (1 M, 5 mL), wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Aceton = 5:1) des Rückstandes liefert Macrolacton **140** (14.7 mg, 15.7 μmol , 66% über 2 Stufen) als farbloses Öl.

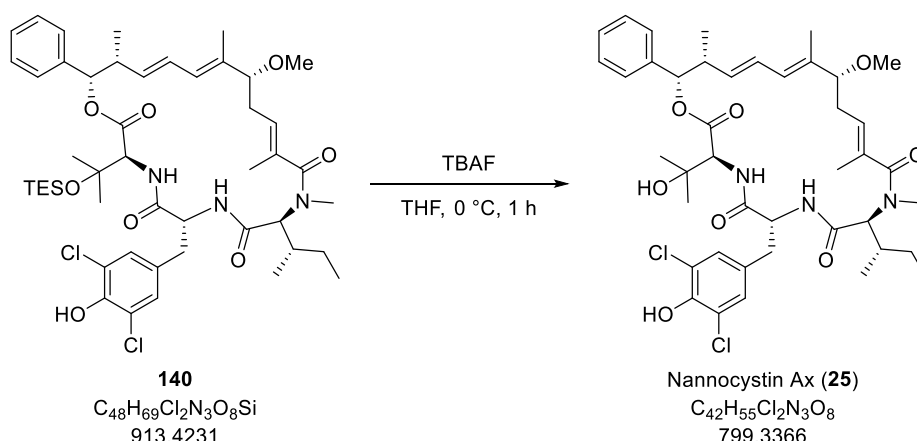
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 – 7.21 (m, 5H), 7.15 (s, 2H), 6.94 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.30 (ddd, $J = 15.4, 10.6, 1.7$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 5.75 (b, $J = 15.3, 5.4$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J = 15.3, 5.4$ Hz, 1H), 5.45 – 5.37 (m, 1H), 4.63 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.47 (td, $J = 10.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 10.7, 3.2$ Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.05 (dd, $J = 13.3, 10.2$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J = 13.2, 4.9$ Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.64 – 2.55 (m, 2H), 2.42 – 2.34 (m, 1H), 2.22 – 2.12 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.42 – 1.29 (m, 2H), 1.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.94 – 0.87 (m, 9H), 0.75 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.36 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 175.9, 170.5, 169.6, 169.5, 146.9, 139.2, 136.7, 135.5, 133.6, 130.2, 129.5, 128.5, 128.1, 127.7, 127.6, 126.8, 125.6, 121.1, 85.8, 79.9, 75.7, 61.0, 60.0, 56.1, 55.1, 42.2, 35.9, 32.3, 31.9, 30.4, 28.5, 27.5, 24.6, 16.1, 14.5, 11.5, 10.6, 10.5, 7.0, 6.6 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{48}\text{H}_{69}\text{N}_3\text{O}_8\text{Cl}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 936.4129, gefunden: 936.4131.

$R_f = 0.28$ (Petrolether: Aceton = 3:1).

$[\alpha]_D^{20} = -40.7$ (c 0.7, Chloroform).

Nannocystin Ax (25)


Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in Tetrahydrofuran, 85 μL , 85.0 μmol , 2.0 Äq.) wird bei 0 $^\circ\text{C}$ zu einer Lösung von TES-Ether **140** (38.9 mg, 242.5 μmol , 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (3.3 mL, 0.01 M) gegeben. Es wird 1 h bei 0 $^\circ\text{C}$ gerührt und anschließend mit Essigsäureethylester (5 mL) und Wasser (5 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 1:1)²⁶ liefert Nannocystin Ax (**25**) (22.9 mg, 28.6 μmol , 67%)²⁷ als weißen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8.49 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.38 – 6.32 (m, 1H), 6.04 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.99 (dd, $J = 15.3, 4.6$ Hz, 1H), 5.88 (bs, 1H), 5.14 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.76 – 4.69 (m, 1H), 4.62 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.59 – 3.52 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.82 – 2.77 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.68 – 2.62 (m, 1H), 2.62 – 2.55 (m, 1H), 2.39 – 2.34 (m, 2H), 1.77 – 1.74 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.24 – 1.20 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.88 (m, 1H), 0.76 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.43 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ppm.²⁸

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.26 (m, 6H), 7.02 (s, 2H), 6.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.31 (dd, $J = 14.8, 11.1$ Hz, 1H), 5.88 – 5.22 (m, 2H), 5.56 (dd, $J = 15.2, 6.8$ Hz, 1H), 5.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.64 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 11.21$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 7.8, 3.0$ Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.95 (dd, $J = 13.7, 7.2$ Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.76 – 2.69 (m, 1H), 2.54 – 2.37 (m, 2H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.47 – 1.39 (m, 1H), 1.32 – 1.28 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.03 – 1.01 (m, 3H), 0.92 (t, $J = 7.08$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) ppm.

²⁶ Im kleineren Maßstab wurde die Reinigung auch durch eine auf die Säulenchromatographie folgende präparative Dünnschichtchromatographie (Petrolether:Essigsäureethylester = 1:2) erzielt. Dieses wurde durchgeführt um die analytische Probe zu reinigen.

²⁷ Im kleineren Maßstab konnten höhere Ausbeuten erzielt werden (81% bei 2.6 μmol Edukt).^[56]

²⁸ Aufgenommen mit Wasserunterdrückung durch Vorsättigung.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 173.3, 171.2, 171.0, 169.6, 147.8, 140.2, 137.8, 134.4, 134.0, 131.3, 130.1, 128.9, 128.3, 127.5, 126.5, 125.6, 125.3, 122.0, 85.4, 79.3, 72.2, 59.7, 59.4, 55.5, 53.4, 42.1, 37.0, 32.2, 31.8, 30.9, 28.6, 25.0, 24.5, 14.9, 14.4, 11.6, 10.7, 10.5 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{42}\text{H}_{55}\text{N}_3\text{O}_8\text{NaCl}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 822.3264, gefunden: 822.3265.

$R_f = 0.38$ (Petrolether: Aceton = 2:1).

$[\alpha]_D^{20} = -70.8$ (c 0.3, Methanol); Lit.: -67.4 (c 0.3, Methanol)^[53].

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[53,39]

Vergleich der NMR-Daten mit dem isolierten Nannocystin Ax^[39] und dem synthetischen von Liu^[53]:²⁹

Die aufgenommenen ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten für das in dieser Arbeit dargestellte Nannocystin Ax (**25**) werden im Folgenden mit den Daten für das isolierte Nannocystin Ax (**25**) (Hoepfner *et al.*^[39]) sowie das synthetische von Liu *et al.*^[53] vergleichen:

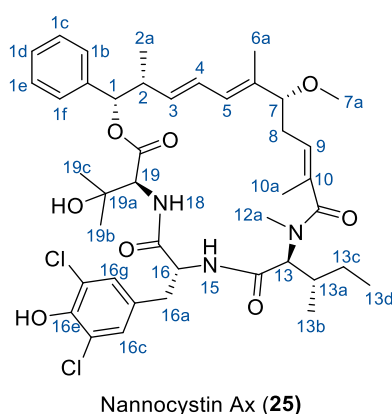


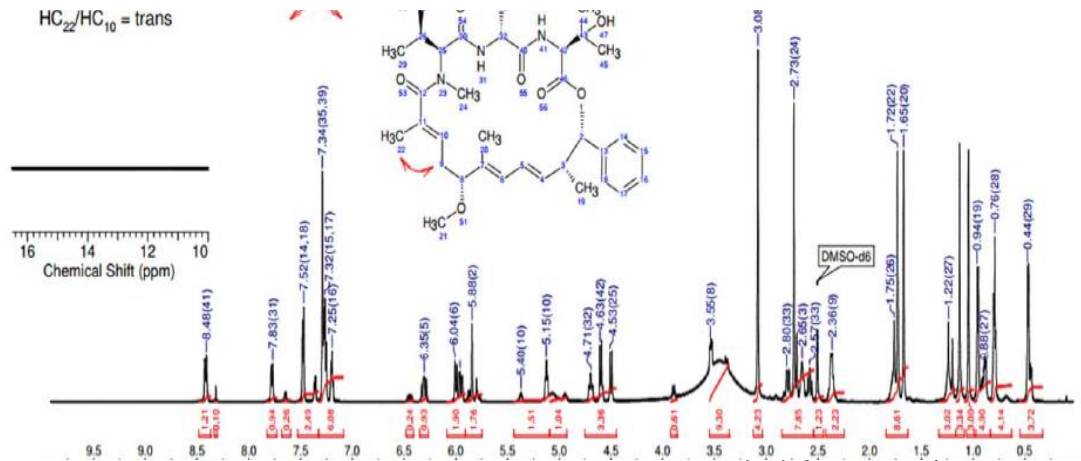
Tabelle 15: Vergleich der ^1H -NMR-Daten von Nannocystin Ax (**25**).

| Position | Isoliertes Material | Synthetische Probe | Synthetische Probe |
|-----------|--|---|--|
| | δ_{H} [ppm], mult (J in Hz) | (Liu) δ_{H} [ppm], mult (J in Hz) | (diese Arbeit) δ_{H} [ppm], mult (J in Hz) |
| 1 | 5.89, br | 5.89, br | 5.88, bs |
| 1b | 7.54, d (7.6) | 7.54, d (7.6) | 7.53, d (7.6) |
| 1c | 7.32, t (7.6) | 7.32, t (7.6) | 7.32, t (7.6) |
| 1d | 7.25, t (7.6) | 7.25, t (7.3) | 7.25, t (7.2) |
| 1e | 7.32, t (7.6) | 7.32, t (7.6) | 7.32, t (7.6) |
| 1f | 7.54, d (7.6) | 7.54, d (7.6) | 7.53, d (7.6) |
| 2 | 2.65, m | 2.65, m | 2.68 – 2.62, m |
| 2a | 0.93, d (6.7) | 0.93, d, (6.8) | 0.93, d (3H) |
| 3 | 6.01, m | 6.00, m | 5.99, dd (15.3, 4.6) |
| 4 | 6.35, m | 6.35, m | 6.38-6.32, m |

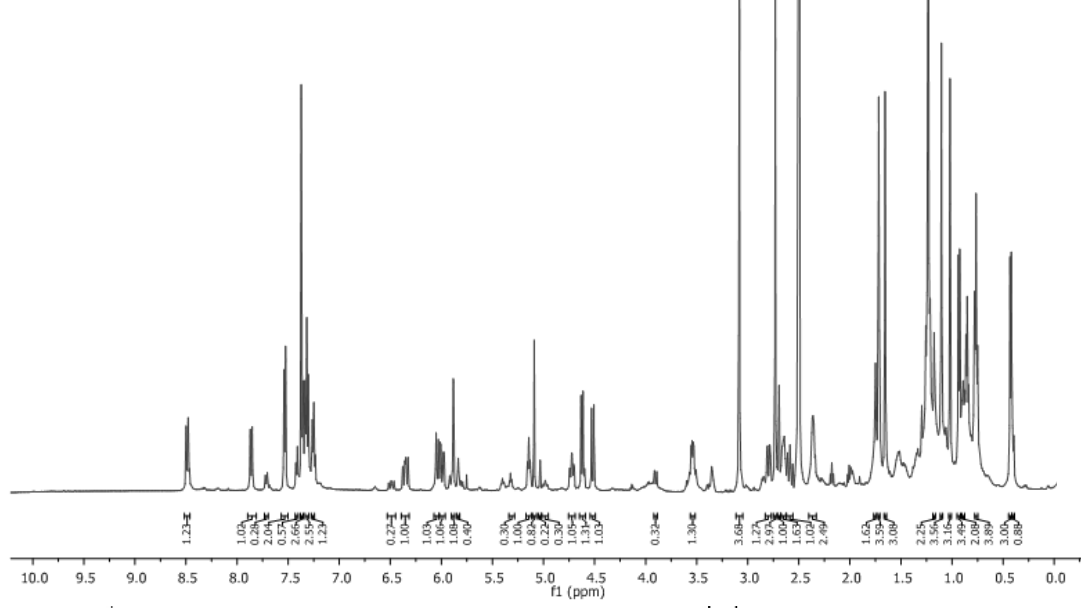
²⁹ Alle weiteren Veröffentlichungen zum Nannocystin Ax (**25**) sind erst nach Fertigstellung der eigenen Arbeiten zu Nannocystin Ax (**25**) erschienen, weshalb kein Vergleich mit anderen Literaturdaten angeführt wird.

Experimenteller Teil

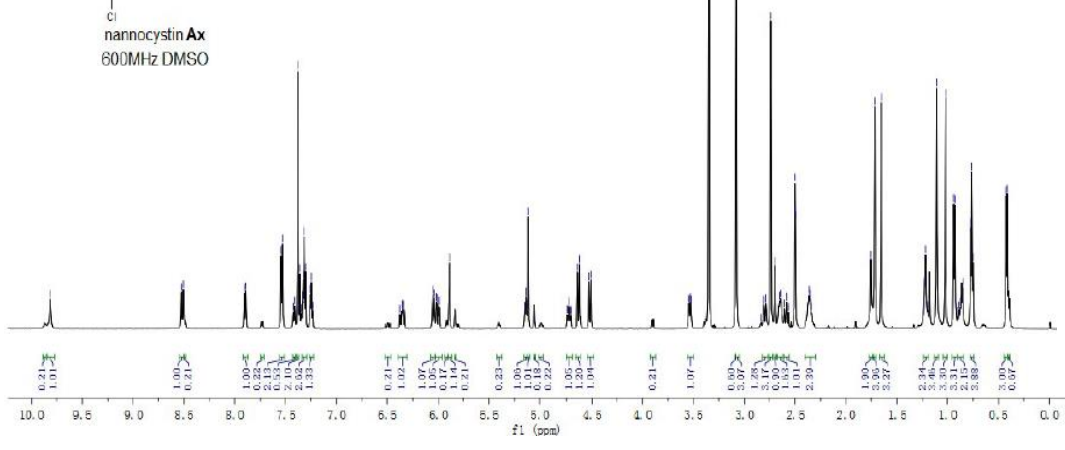
| | | | |
|---------------|----------------|----------------|----------------|
| 5 | 6.02, m | 6.05, m | 6.04, d (10.8) |
| 6a | 1.65, s | 1.65, s | 1.66, s |
| 7 | 3.53, m | 3.54, m | 3.59 – 3.52, m |
| 7a | 3.07, s | 3.08, s | 3.08, s |
| 8 | 2.36, m | 2.35, m | 2.39 – 2.34, m |
| 9 | 5.13, m | 5.14, m | 5.14, t (6.4) |
| 10a | 1.71, s | 1.72, s | 1.72, s |
| 12a | 2.74, s | 2.74, s | 2.73, s |
| 13 | 4.51, d (11.1) | 4.52, d (11.2) | 4.52, d (11.2) |
| 13a | 1.74, m | 1.73, m | 1.77 – 1.74, m |
| 13b | 0.41, d (6.6) | 0.42, d (6.5) | 0.43, d (6.5) |
| 13c | 0.89, m | 0.89, m | 0.90 – 0.86, m |
| | 1.22, m | 1.22, m | 1.24 – 1.20, m |
| 13d | 0.76, t (7.2) | 0.76, t, (7.3) | 0.76, t (7.3) |
| 15 | 7.92, d (9.6) | 7.90, d (9.5) | 7.86, d (9.4) |
| 16 | 4.70, m | 4.72, m | 4.76-4.69, m |
| 16a | 2.59, m | 2.59, m | 2.62 – 2.55, m |
| | 2.80, m | 2.80, m | 2.82 – 2.77, m |
| 16c | 7.38, s | 7.38, s | 7.37, s |
| 16e-OH | n.d. | 9.81, s | n.d. |
| 16g | 7.38, s | 7.38, s | 7.37, s |
| 18 | 8.53, d (10.0) | 8.52, d (9.9) | 8.49, d (9.9) |
| 19 | 4.63, m | 4.63, m | 4.62, d (9.9) |
| 19a-OH | 5.14, s | 5.11, s | 5.09, s |
| 19b | 1.10, s | 1.11, s | 1.10, s |
| 19c | 1.02, s | 1.02, s | 1.02, s |



Hoepfner, D. et. al.
600 MHz, DMSO-d₆



Diese Arbeit
500 MHz, DMSO-d₆



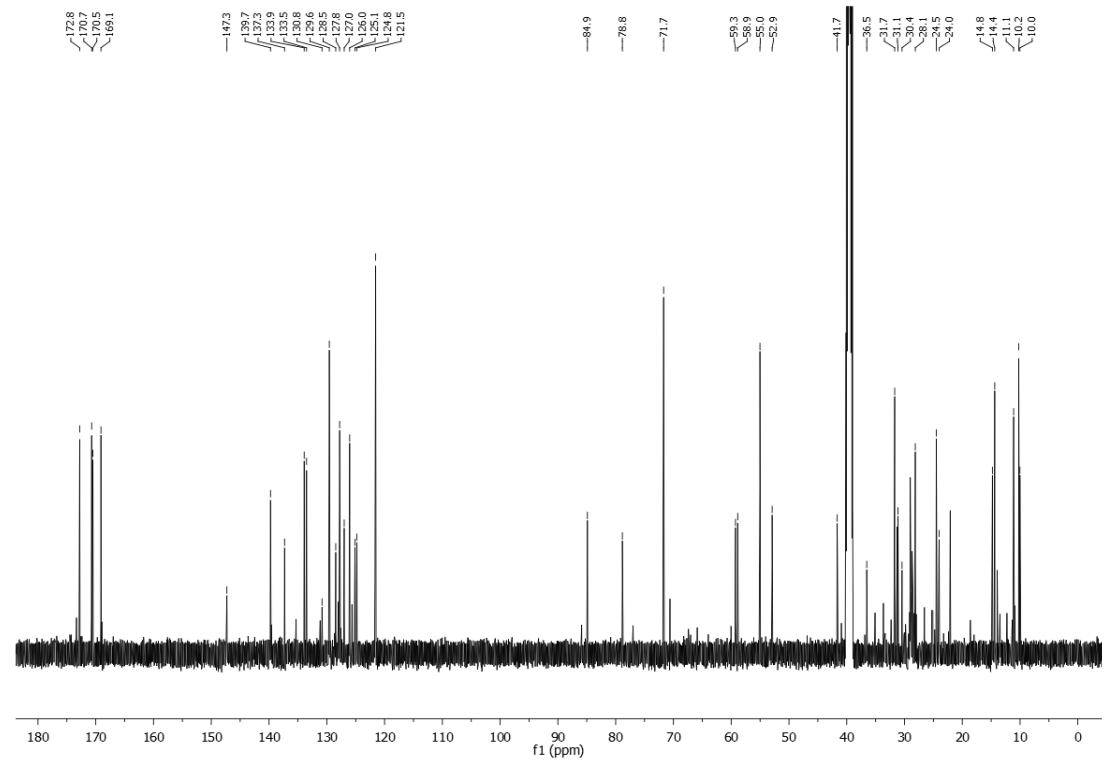
Liu, B. et. al.
600 MHz, DMSO-d₆

Abbildung 32: Vergleich der ¹H-NMR-Spektren von Nannocystin Ax (25).

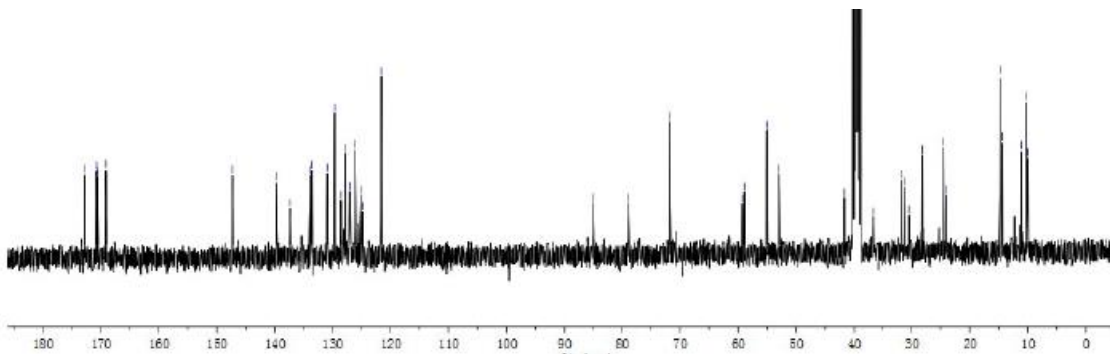
Tabelle 16: Vergleich der ^{13}C NMR-Daten von Nannocystin Ax (**25**).³⁰

| Synthetische Probe (Liu) | Synthetische Probe (diese Arbeit) |
|---------------------------|-----------------------------------|
| δ_{C} [ppm] | δ_{C} [ppm] |
| 173.3 | 172.8 |
| 171.2 | 170.7 |
| 171.0 | 170.5 |
| 169.6 | 169.1 |
| 147.8 | 147.3 |
| 140.2 | 139.8 |
| 137.8 | 137.4 |
| 134.4 | 133.9 |
| 134.0 | 133.5 |
| 131.3 | 130.9 |
| 130.1 | 129.6 |
| 128.9 | 128.5 |
| 128.3 | 127.8 |
| 127.5 | 127.0 |
| 126.5 | 126.1 |
| 125.6 | 125.1 |
| 125.3 | 124.8 |
| 122.0 | 121.6 |
| 85.4 | 84.9 |
| 79.3 | 78.9 |
| 72.2 | 71.7 |
| 59.7 | 59.3 |
| 59.4 | 58.9 |
| 55.5 | 55.0 |
| 53.4 | 52.9 |
| 42.1 | 41.7 |
| 37.0 | 36.6 |
| 32.2 | 31.7 |
| 31.8 | 31.2 |
| 30.9 | 30.5 |
| 28.6 | 28.2 |
| 25.0 | 24.5 |
| 24.0 | 24.0 |
| 14.9 | 14.8 |
| 14.4 | 14.4 |
| 11.6 | 11.1 |
| 10.7 | 10.2 |
| 10.5 | 10.0 |

³⁰ Es waren keine ^{13}C NMR-Daten für das isolierte Nannocystin Ax (**25**) verfügbar.

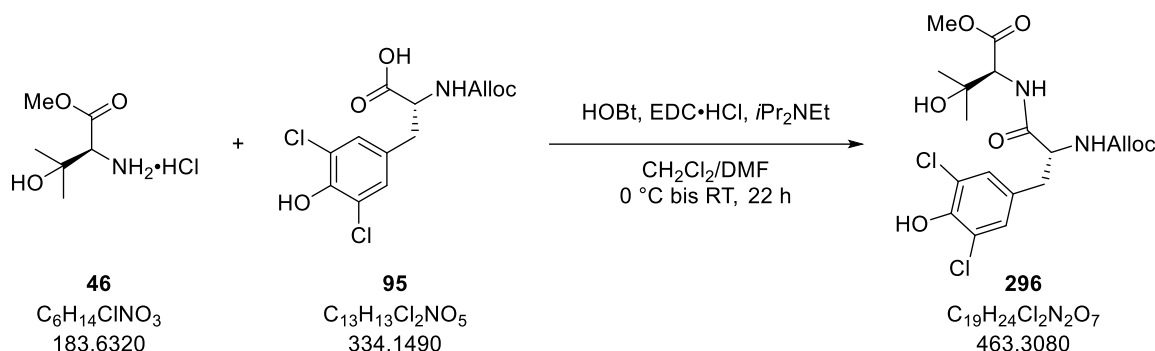


Diese Arbeit
125 MHz, DMSO- d_6



Liu, B., et. al.
100 MHz, DMSO- d_6

Abbildung 33: Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren von Nannocystin Ax (**25**).

Dipeptid 296


Zu einer Lösung von Hydrochlorid **46** (0.12 g, 0.84 mmol, 1.00 Äq.) und Carbonsäure **95** (0.30 g, 0.89 mmol, 1.05 Äq.) in Dichlormethan/*N,N*-Dimethylformamid (1:1, 6.6 mL, 0.1 M) bei 0 °C werden nacheinander 1-Hydroxybenzotriazol-Hydrat (16% Wasser, 0.14 g, 0.89 mmol, 1.05 Äq.), *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid (0.18 g, 0.93 mmol, 1.10 Äq.) und Diisopropylethylamin (0.15 mL, 0.12 g, 0.89 mmol, 1.05 Äq.) gegeben. Nach 5 min bei 0 °C wird das Kühlbad entfernt und die Reaktionsmischung für weitere 22 h gerührt. Es wird mit Dichlormethan (10 mL) verdünnt und nacheinander mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL), wässriger Citronensäure-Lösung (10%, 5 mL), wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 1:1) des Rückstandes liefert Dipeptid **296** (0.32 g, 0.68 mmol, 80%) als weißen amorphen Feststoff.

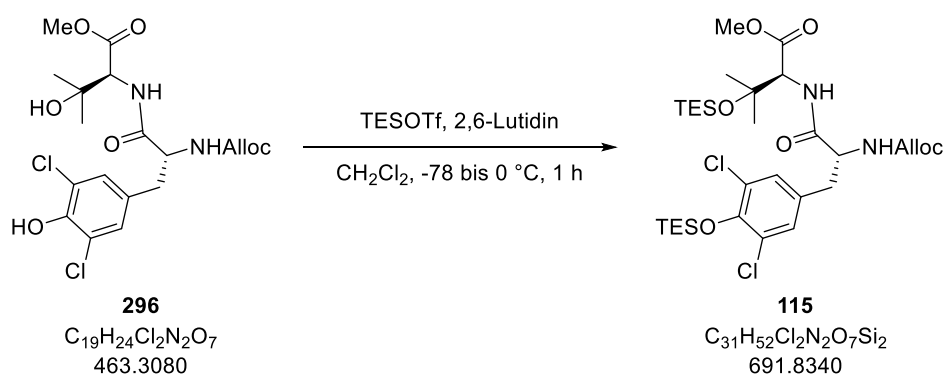
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.01 (bs, 1H), 5.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.89 – 5.80 (m, 1H), 5.27 (dd, $J = 17.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.20 (dd, $J = 10.4, 1.2$ Hz, 1H), 4.66 – 4.39 (m, 3H), 4.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.15 – 3.06 (m, 1H), 2.94 – 2.85 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.10 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.8, 171.7, 156.0, 146.9, 132.4, 130.0, 129.6, 121.1, 118.4, 71.5, 66.4, 60.4, 55.6, 52.6, 36.7, 26.9, 26.7 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7\text{Cl}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 485.0858, gefunden: 485.0860.

$R_f = 0.23$ (Petrolether: Essigsäureethylester = 1:1).

$[\alpha]_D^{20} = -77.0$ (c 1, Chloroform).

TES-Dipeptid 115


Zu einer Lösung von Diol **296** (50.5 mg, 87.4 μmol , 1.0 Äq.) in Dichlormethan (1.0 mL, 0.1 M) bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ werden nacheinander 2,6-Lutidin (61 μL , 56.2 mg, 0.52 mmol, 6.0 Äq.) und Triethylsilyltrifluormethansulfonat (59 μL , 69.3 mg, 0.26 mmol, 3.0 Äq.) gegeben. Nach 5 min bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ wird noch 1 h bei $0 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Es wird wässrige gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (3 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (3 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 4:1) des Rückstandes liefert TES-Dipeptid **115** (59.0 mg, 85.3 μmol , 79%).

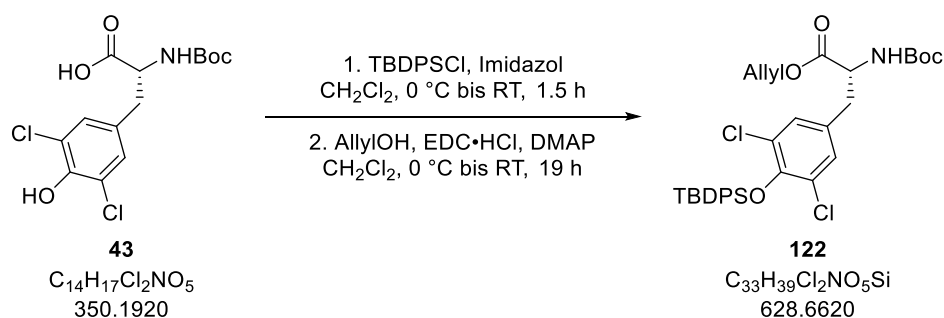
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (s, 2H), 6.70 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.91 – 5.82 (m, 1H), 5.29 – 5.19 (m, 3H), 4.59 – 4.49 (m, 2H), 4.43 – 4.36 (m, 1H), 4.35 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.03 (dd, $J = 14.1, 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.90 (dd, $J = 13.9, 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.97 (t, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 9H), 0.90 (t, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 9H), 0.82 (q, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 6H), 0.52 (q, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 170.3, 155.8, 148.0, 132.4, 130.7, 129.4, 126.9, 118.3, 74.5, 66.2, 61.5, 56.2, 52.1, 37.3, 28.0, 27.8, 7.0, 6.7, 6.6, 5.7 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}_2\text{Cl}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 713.2588, gefunden: 713.2596.

$R_f = 0.32$ (Petrolether: Essigsäureethylester = 4:1).

$[\alpha]_D^{20} = +10$ (c 1, Chloroform).

Allylester **122**³¹


Zu einer Lösung von Alkohol **43** (0.10 g, 0.30 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (3.0 mL, 0.1 M) bei 0 °C werden nacheinander Imidazol (82.0 mg, 1.20 mmol, 4.0 Äq.) und *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (0.23 mL, 0.25 g, 0.90 mmol, 3.0 Äq.) gegeben. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktionslösung wird für 1.5 h gerührt. Es wird mit Essigsäureethylester verdünnt und wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (1 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 10:1) des Rückstandes liefert TBDPS-Ether **297**, welcher ohne Charakterisierung direkt in die nächste Stufe eingesetzt wird.

Zu einer Lösung von TBDPS-Ether **297** (0.18 g, 0.30 mmol, 1.0 Äq.) und Allylalkohol (42 µL, 35.7 mg, 0.57 mmol, 2.0 Äq.) in Dichlormethan (3 mL, 0.1 M) werden bei 0 °C nacheinander *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid (0.11 g, 0.27 mmol, 2.0 Äq.) und 4-(Dimethylamino)-pyridin (3.5 mg, 29.0 µmol, 0.1 Äq.) gegeben. Das Kühlbad wird entfernt und es wird weitere 19 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Dichlormethan (5 mL) und Wasser (5 mL) verdünnt und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 3 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 15:1) des Rückstandes liefert Allylester **122** (0.14 g, 0.22 mmol, 77% über 2 Stufen).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 – 7.72 (m, 4H), 7.43 – 7.33 (m, 6H), 6.94 (s, 2H), 5.90 – 5.80 (m, 1H), 5.34 – 5.24 (m, 2H), 5.01 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.63 – 4.50 (m, 3H), 3.00 (dd, *J* = 13.8, 5.5 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 13.8, 5.4 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.14 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.1, 155.0, 147.4, 135.3, 134.9, 133.4, 133.3, 131.4, 130.4, 129.797, 129.786, 129.7, 127.8, 127.5, 126.1, 119.8, 80.2, 66.3, 54.4, 37.0, 28.4, 26.7, 20.5 ppm.

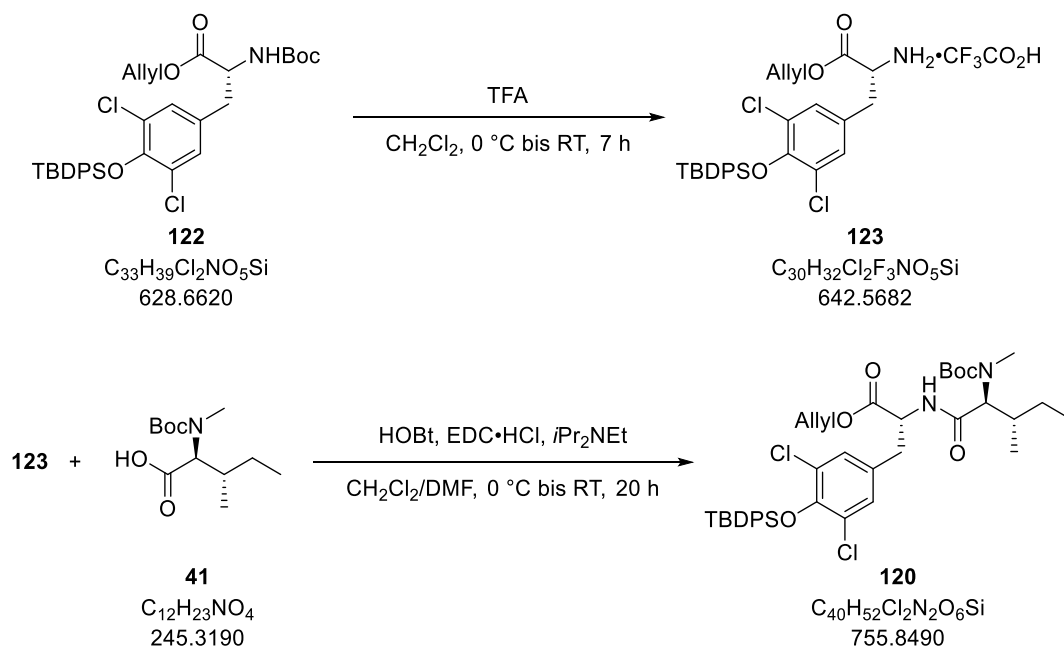
ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₃₃H₃₉NO₅SiCl₂Na [M+Na]⁺: 650.1872, gefunden: 650.1876.

³¹ Die TBDPS-Schützung wurde nach der Vorschrift von Ye *et al.*^[51] durchgeführt.

$R_f = 0.24$ (Petrolether: Essigsäureethylester= 5:1).

$[\alpha]_D^{20} = -21$ (c 1, Chloroform).

Dipeptid 120



Zu einer Lösung von Boc-Carbamat **122** (0.14 g, 0.22 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (2.0 mL, 0.1 M) bei 0 °C wird Trifluoressigsäure (0.5 mL, 0.4 M) gegeben. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktionslösung für 7 h gerührt. Die Mischung wird *in vacuo* konzentriert und mit Methanol (3 x 0.5 mL) coevaporiert. Nach Trocknen im Hochvakuum wird Trifluoroacetat **123** als weißer amorpher Feststoff erhalten und direkt weiter umgesetzt.

Zu einer Lösung von Trifluoroacetat **123** (0.14 g, 0.22 mmol, 1.0 Äq.) und Carbonsäure **41** (54.0 mg, 0.22 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan/*N,N*-Dimethylformamid (1:1, 3.0 mL, 0.1 M) bei 0 °C werden nacheinander 1-Hydroxybenzotriazol-Hydrat (16% Wasser, 29.6 mg, 0.22 mmol, 1.0 Äq.), *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid (46.2 g, 0.24 mmol, 1.1 Äq.) und Diisopropylethylamin (41 µL, 31.1 mg, 0.24 mmol, 1.1 Äq.) gegeben. Nach 5 min bei 0 °C wird das Kühlbad entfernt und die Reaktionsmischung für weitere 22 h gerührt. Es wird mit Dichlormethan (10 mL) verdünnt und nacheinander mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL), wässriger Citronensäure-Lösung (10%, 5 mL), wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 10:1 → 8:1) des

Rückstandes liefert Dipeptid **120** (0.11 g, 0.14 mmol, 65% über 2 Stufen) als weißen amorphen Feststoff.

Die $^1\text{H-NMR}$ Daten sind für das Hauptrotamer angegeben:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 – 7.71 (m, 4H), 7.43 – 7.32 (m, 6H), 6.94 (s, 2H), 6.78 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.88 – 5.79 (m, 1H), 5.29 (d, $J = 19.4$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.79 – 4.70 (m 1H), 4.61 – 4.52 (m, 2H), 4.12 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 3.03 – 2.86 (m, 2H), 2.74 (bs, 3H), 2.11 – 2.00 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.49 – 1.35 (m, 1H), 1.13 (s, 9H), 1.07 – 0.97 (m, 1H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.82 – 0.86 (m, 3H) ppm.

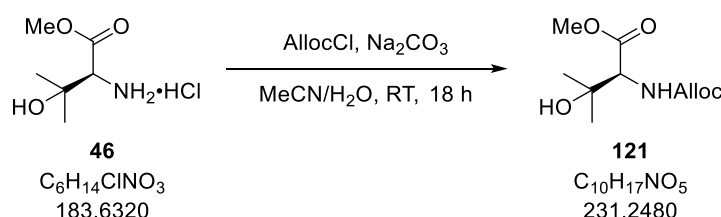
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 170.5, 157.2, 147.4, 135.30, 135.27, 133.4, 131.5, 130.4, 129.80, 129.79, 129.7, 127.5, 126.1, 119.5, 80.5, 66.3, 63.0, 53.0, 36.6, 31.6, 30.4, 28.4, 26.7, 24.6, 20.5, 15.9, 10.6 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_6\text{SiCl}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 777.2869, gefunden: 777.2870.

$R_f = 0.23$ (Petrolether: Essigsäureethylester = 5:1).

$[\alpha]_D^{20} = +44$ (c 1, Chloroform).

Alloc-Carbamat **121**



Zu einer Lösung von Hydrochlorid **46** (0.10 g, 0.55 mmol, 1.0 Äq.) und Natriumcarbonat (0.12 g, 1.09 mmol, 2.0 Äq.) in Acetonitril/Wasser (1:1, 3.2 mL, 0.2 M) wird Allylchloroformiat (58 μL , 65.7 mg, 0.55 mmol, 1.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur für 18 h gerührt und anschließend mit Essigsäureethylester (5 mL) und Wasser (5 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 2:1) des Rückstandes liefert Alloc-Carbamat **121** (0.12 g, 0.53 mmol, 97%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.96 – 5.87 (m, 1H), 5.62 (bs, 1H), 5.31 (dd, $J = 17.2, 1.0$ Hz, 1H), 5.23 (dd, $J = 10.4, 1.0$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.26 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H) 3.78 (s, 3H), 0.86 (bs, 1H), 1.274 (s, 3H), 1.267 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.4, 156.3, 132.6, 118.1, 71.9, 66.2, 61.6, 52.5, 27.0, 26.4 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 254.1004, gefunden: 254.1005.

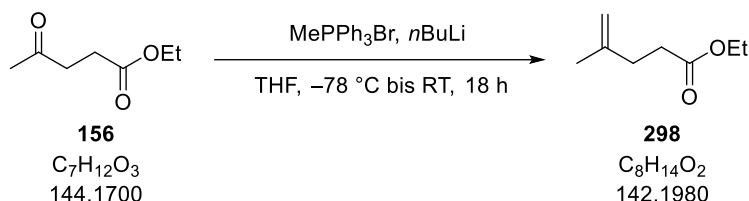
$R_f = 0.17$ (Petrolether: Essigsäureethylester = 2:1).

$[\alpha]_D^{20} = -12$ (c 1, Chloroform).

4.4 Studien zur Totalsynthese von Halioxepin

4.4.1 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.4.1

Olefin **298**^[105]



Zu Methyltriphenylphosphoniumbromid (16.0 g, 45.8 mmol, 1.2 Äq.) in Tetrahydrofuran (66 mL, 0.6 M) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ über 15 min mit Hilfe einer Spritzenpumpe *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 20 mL, 49.6 mmol, 1.3 Äq.) zugetropft, wobei sich die Suspension gelb färbt. Die Reaktionslösung wird weitere 5 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und anschließend 2 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Nach Kühlung auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wird Lävulinsäureethylester (**156**) (5.4 mL, 5.49 g, 38.2 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (19.0 mL, 2.0 M) über 10 min zur Reaktionslösung getropft. Es wird weitere 5 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, bevor das Kältebad entfernt wird und die Reaktion für 15 h bei Raumtemperatur gerührt wird. Es wird vorsichtig Wasser (20 mL) zugegeben und für 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 80 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid Lösung (80 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Der Rückstand wird bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ mit Pentan (100 mL) versetzt und für 30 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird über Watte abfiltriert und das Filtrat *in vacuo* konzentriert. Fraktionierte Destillation des Rückstandes im Vakuum (33 mbar, Sdp.: $60\text{--}68\text{ }^\circ\text{C}$) liefert Olefin **298** (2.72 g, 19.1 mmol, 50%) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.74 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.13 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 2.47 – 2.42 (m, 2H), 2.35 – 2.31 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.25 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.5, 144.3, 110.4, 60.5, 32.83, 32.77, 22.6, 14.4 ppm.

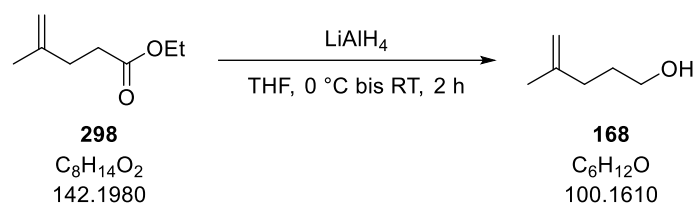
MS (EI): m/z 53 (14), 69 (100), 97 (21), 142 (19).

$R_f = 0.67$ (Petrolether: Essigsäureethylester = 5:1).

Sdp.: $60\text{--}68\text{ }^\circ\text{C}$ (33 mabr).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[105]

Alkohol 168^[105]



Olefin **298** (2.72 g, 19.1 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (34 mL, 0.6 M) wird bei 0 °C über 10 min zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (1.45 g, 38.2 mmol, 2.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (24 mL, 0.8 M) getropft. Nach 5 min bei 0 °C wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird erneut auf 0 °C gekühlt und es werden vorsichtig, zunächst tropfenweise, Wasser (3.0 mL) und wässrige Natriumhydroxid Lösung (2 M, 1.5 mL) zugegeben. Es wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend Natriumsulfat zugegeben. Der erhaltene Feststoff wird über Watte abfiltriert (Diethylether) und das Filtrat *in vacuo* konzentriert. Fraktionierte Destillation des Rückstandes im Vakuum (250 mbar, Sdp.: 110-115 °C) liefert Alkohol **168** (2.17 g, 15.6 mmol, 82%) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.73 - 4.71 (m, 2H), 3.66 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.10 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.75 - 1.68 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.41 (bs, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 145.7, 110.3, 62.9, 34.2, 30.7, 22.5 ppm.

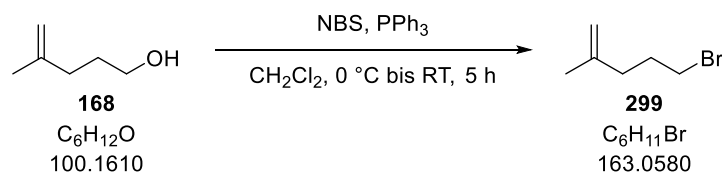
MS (EI): *m/z* 44 (18), 56 (89), 67 (100), 81 (13).

R_f = 0.11 (Pentan: Diethylether = 5:1).

Sdp.: 110 – 115 °C (250 mabr).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[105]

Bomid 299^[107]



Zu einer Lösung von Alkohol **168** (0.39 g, 3.90 mmol, 1.0 Äq.) und Triphenylphosphan (1.33 g, 5.07 mmol, 1.3 Äq.) in Dichlormethan (1.6 mL, 2.5 M) wird bei 0 °C in 2 Portionen *N*-Bromsuccinimid (0.90 g, 5.07 mmol, 1.3 Äq.) gegeben. Das Kühlbad wird nach 5 min entfernt und die Reaktionsmischung wird für 5 h gerührt. Es wird Pentan (5 mL) zugegeben und der weiße ausfallende Feststoff über Kieselgel (Pentan) abfiltriert. Das Filtrat wird *in vacuo*³² konzentriert und der Rückstand

³² Bromid **299** ist sehr flüchtig. Ein Druck von 450 mbar wurde beim konzentrieren nicht unterschritten.

säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan) gereinigt. Bromid **299** (0.45 mg, 2.78 mmol, 71%) wird als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.76 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.41 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.16 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.72 (s, 3H) ppm.

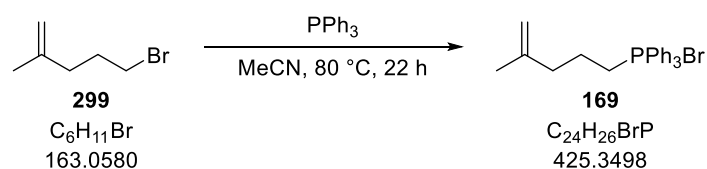
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 144.1, 111.1, 36.2, 33.5, 30.7, 22.4 ppm.

MS (EI): m/z 56 (100), 83 (18), 164 (13).

$R_f = 0.47$ (Pentan).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[169]

Phosphoniumsalz **169**



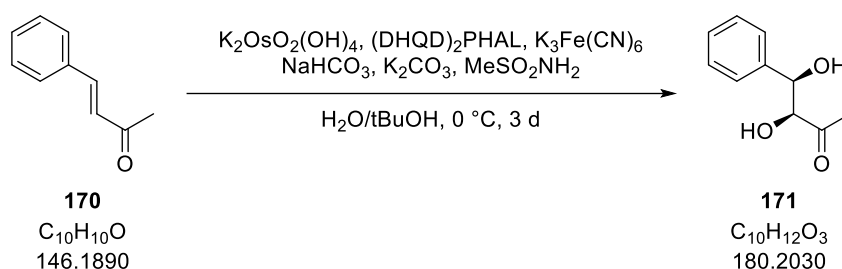
Zu einer Lösung von Bromid **299** (0.48 g, 2.92 mmol, 1.0 Äq.) in Acetonitril (7.5 mL, 0.4 M) in einem pressure tube wird Triphenylphosphan (0.84 g, 3.21 mmol, 1.1 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 22 h auf 80 °C erhitzt, abkühlen gelassen, mit Ethylacetat (10 mL) in einen Kolben umgespült und *in vacuo* konzentriert. Der Rückstand wird mit Pentan und Diethylether (ca. 2:1, 3 x 1 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Phosphoniumsalz **169** (1.18 g, 2.77 mmol, 95%) wird als weißer amorpher Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.86 – 7.76 (m, 9H), 7.71 – 7.67 (m, 6H), 4.71 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.82 – 3.74 (m, 2H), 2.35 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.82 – 1.72 (m, 2H), 1.56 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 143.6 (d, $J = 1.0$ Hz), 135.1 (d, $J = 3.2$ Hz), 133.8 (d, $J = 10.1$ Hz), 130.6 (d, $J = 12.5$ Hz), 118.5 (d, $J = 85.8$ Hz), 112.0 (s), 37.6 (d, $J = 16.0$ Hz), 22.4 (s), 22.1 (d, $J = 50.4$ Hz), 20.4 (d, $J = 4.2$ Hz) ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{P} [\text{M}]^+$: 345.1772, gefunden: 345.1772.

In der Literatur ist Phosphoniumsalz **169** bekannt^[170], jedoch sind keine analytischen Daten zum Abgleich angegeben.

Diol 171


Zu einer Mischung aus Wasser (18.0 mL, 0.4 M) und *tert*-Butanol (18.0 mL, 0.4 M) werden bei Raumtemperatur nacheinander Kaliumosmat(IV)-dihydrat (25 mg, 68.4 μmol , 1 mol%), (DHQD)₂PHAL (0.27 g, 0.34 mmol, 5 mol%), Kaliumhexacyanidoferrat(III) (6.76 g, 20.5 mmol, 3.0 Äq.), Natriumhydrogencarbonat (1.72 g, 20.5 mmol, 3.0 Äq.), Kaliumcarbonat (2.83 g, 20.5 mmol, 3.0 Äq.) und Methansulfonamid (0.65 g, 6.84 mol, 1.0 Äq.) gegeben. Die rot-orange Suspension wird auf 0 °C gekühlt³³, Benzalacetone (**170**) (1.00 g, 6.84 mmol, 1.0 Äq.) in *tert*-Butanol (2 mL) wird zugetropft und Wasser (2 mL) wird zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei der Temperatur für 3 d gerührt. Bei 0 °C wird wässrige, gesättigte Natriumthiosulfat-Lösung (50 mL) zugegeben und die Mischung anschließend auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen. Es wird weitere wässrige, gesättigte Natriumthiosulfat-Lösung (50 mL) zugegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Essigsäureethylester (0.1 L) wird zugegeben und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester (3 x 50 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (70 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 3:2) des Rückstandes liefert Diol **171** (1.02 g, 5.60 mmol, 81%)³⁴ als weißen amorphen Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44 – 7.31 (m, 5H), 5.00 (dd, $J = 11.9, 3.4$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J = 5.0, 3.4$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 207.8, 140.0, 128.8, 128.4, 126.4, 80.8, 74.2, 26.4 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für C₁₀H₁₂O₃Na [M+Na]⁺: 203.0684, gefunden: 203.0684.

$R_f = 0.22$ (Petrolether: Essigsäureethylester = 3:2).

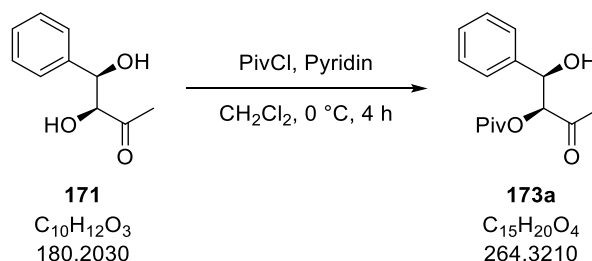
$[\alpha]_D^{20} = -29.7$ (c 1, Methanol).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^{[109],[171]}

³³ Die Temperatur wurde mit Hilfe eines Eintauchkühlers eingestellt. Während der Reaktionszeit liegt sie durch die Regulierung des Gerätes zwischen –5 und +5 °C.

³⁴ Da die Transformation an dem gleichen Substrat literaturbekannt^[109] ist, wurde kein Enantiomerenüberschuss bestimmt. In der Literatur wird hierbei ein Enantiomerenüberschuss von 98% erzielt.

Mono-Pivaloyl-Ester 173a



Zu einer Lösung von Diol **171** (0.10 g, 0.56 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (1.1 mL, 0.5 M) werden bei 0 °C nacheinander Pyridin (0.11 mL, 0.11 g, 1.33 mmol, 2.4 Äq.) und Pivaloylchlorid (82 µL, 80.3 mg, 0.67 mmol, 1.2 Äq.) gegeben und die Reaktionslösung für 4 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wird wässrige, gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1 mL) zugegeben, auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 5 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (3 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 3:2) des Rückstandes liefert Mono-Pivaloyl-Ester **173a**³⁵ (0.12 g, 0.47 mmol, 84%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38 – 7.27 (m, 5H), 5.21 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.14 (s, 9H) ppm.

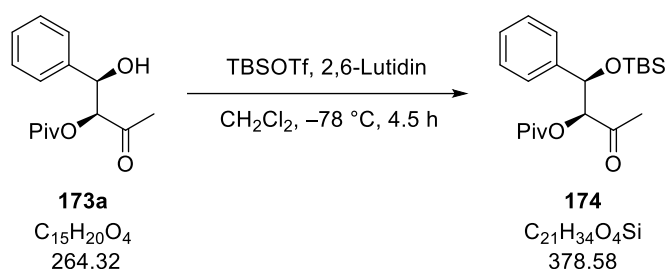
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 205.5, 177.7, 139.0, 128.5, 128.3, 126.3, 81.5, 73.4, 38.8, 27.9, 27.0 ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₁₅H₂₀O₄Na [M+Na]⁺: 287.1259, gefunden: 287.1256.

R_f = 0.19 (Petrolether: Essigsäureethylester = 3:1).

[α]_D²⁰ = –29.0 (c 1, Chloroform).

³⁵ Mono-Pivaloyl-Ester **173a** wurde in einem Verhältnis ≥19:1 zu dem benzylichsch geschützten Regioisomer erhalten.

TBS-Ether 174


2,6-Lutidin (40 μL , 68.9 mg, 0.34 mmol, 2.6 Äq.) und *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (39 μL , 45.5 mg, 0.17 mmol, 1.3 Äq.) werden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ nacheinander zu einer Lösung von Diol **173a** (35.0 mg, 0.13 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (0.45 mL, 0.3 M) gegeben und die Reaktion für 4.5 h gerührt. Es wird wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (0.5 mL) zugegeben, auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 5 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 11:1) des Rückstandes liefert TBS-Ether **174** (25.6 mg, 67.6 μmol , 51%) als farbloses Öl.

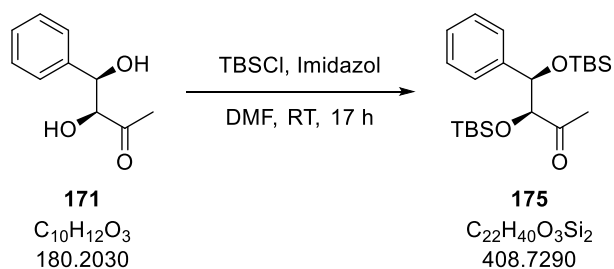
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.36 – 7.23 (m, 5H), 5.15 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.16 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.19 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 206.2, 178.1, 139.9, 128.2, 128.1, 126.9, 82.8, 74.9, 38.8, 28.4, 27.2, 25.9, 18.2, -4.6 , -5.2 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 401.2124, gefunden: 401.2124.

$R_f = 0.26$ (Petrolether: Essigsäureethylester = 10:1).

$[\alpha]_D^{20} = -54.0$ (c 1, Chloroform).

Bis-TBS-Ether 175


Imidazol (0.34 g, 4.99 mmol, 6.0 Äq.) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (0.38 g, 2.50 mmol, 3.0 Äq.) werden nacheinander zu einer Lösung von Diol **171** (0.15 g, 0.83 mmol, 1.0 Äq.) in *N,N*-Dimethylformamid (0.83 mL, 1 M) gegeben und die Reaktionslösung für 17 h bei

Raumtemperatur gerührt. Es wird wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (0.5 mL) zugegeben und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 5 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 x 3 mL) und Wasser (2 x 3 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 50:1) des Rückstandes liefert Bis-TBS-Ether **175** (0.33 g, 0.80 mmol, 96%) als weißen amorphen Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34 – 7.20 (m, 5H), 4.95 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), –0.05 (s, 3H), –0.19 (s, 3H), –0.24 (s, 3H), –0.63 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 213.1, 141.2, 127.9, 127.7, 127.4, 83.2, 77.4, 28.4, 25.98, 25.96, 18.3, 18.1, –4.6, –5.2, –5.3, –6.1 ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₂₂H₄₀O₃NaSi₂ [M+Na]⁺: 431.2414, gefunden: 431.2418.

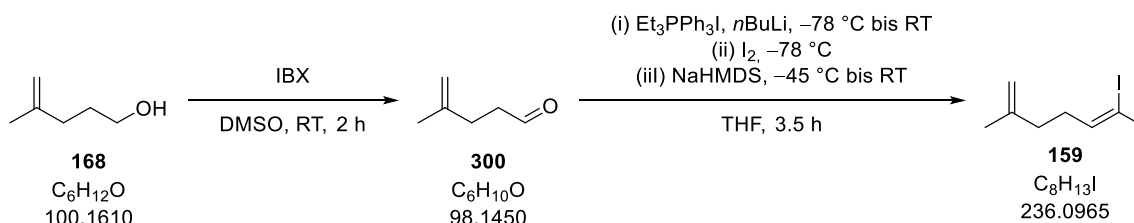
R_f = 0.14 (Petrolether: Essigsäureethylester = 50:1).

[α]_D²⁰ = –82.8 (c 1, Chloroform).

4.4.2 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.4.2

4.4.2.1 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.4.2.1

Vinyliodid **159**



2-Iodoxybenzoesäure (3.35 g, 12.0 mmol, 3.0 Äq.) wird unter Luftatmosphäre zu einer Lösung von Alkohol **168** (0.40 g, 3.99 mmol, 1.0 Äq.) in Dimethylsulfoxid (26 mL, 0.15 M) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Diethylether (40 mL) verdünnt. Es wird vorsichtig wässrige gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser (2 x 20 mL) und wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 x 20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo*³⁶ konzentriert. Der erhaltene Aldehyd **300** (0.32 g³⁷, 3.26 mmol, 82%) wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

³⁶ Der erhaltene Aldehyd ist flüchtig, weshalb am Rotationsverdampfer nicht unterhalb von 500 mbar (bei 40 °C Wasserbadtemperatur) gearbeitet wurde.

n-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 2.6 mL, 6.52 mmol, 2.0 Äq.) wird bei 0 °C über 3 min zu einer Suspension von Ethyltriphenylphosphoniumiodid (2.72 g, 6.52 mmol, 2.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (13.0 mL, 0.3 M) getropft. Das Eisbad wird entfernt und es wird 1 h gerührt, wobei eine rote Lösung entsteht. Die Reaktionslösung wird mit Hilfe einer Transferkanüle über 10 min zu einer Lösung von Iod (1.65 g, 6.52 mmol, 2.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (13.0 mL, 0.3 M) bei –78 °C getropft und mit Tetrahydrofuran (1.0 mL) nachgespült. Bei der Zugabe des Wittig-Reagenzes zur Iod-Lösung entsteht eine rötliche und dickliche Suspension, welche sich schwer rühren lässt. Die erhaltene Reaktionsmischung wird im Kältebad über einen Zeitraum von ca. 50 min auf –50 bis –45 °C aufwärmen gelassen.³⁸ Zu der erhaltenen gelben Suspension wird über 5 min bei –50 bis –45 °C Natrium-*bis*(trimethylsilyl)amid (2.0 M in Tetrahydrofuran, 3.0 mL, 6.10 mmol, 1.9 Äq.) getropft, wobei eine leuchtend rot-orange Lösung erhalten wird. Nach 10 min wird Aldehyd **300** (0.32 g, 3.26 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft und mit Tetrahydrofuran (1.0 mL) nachgespült. Es wird im Kältebad über 45 min auf –5 °C aufwärmen gelassen. Anschließend wird das Kältebad entfernt und nach 5 min Methanol (0.42 mL, 0.13 mL/mmol Aldehyd) zugegeben. Nach weiteren 5 min wird Pentan (20 mL) zugegeben und die Mischung filtriert. Das Filtrat wird *in vacuo*³⁹ konzentriert und der Rückstand auf Kieselgel aufgezogen. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel; Pentan) liefert Vinyliodid **159**⁴⁰ (0.33 g, 1.37 mmol, 42%) als farbloses Öl.⁴¹

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.41 (qt, *J* = 6.4, 1.4 Hz, 1H), 4.74 – 4.68 (m, 2H), 2.49 (q, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.26 – 2.20 (m, 2H), 2.11 – 2.08 (m, 2H), 1.74 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 145.1, 134.9, 110.6, 101.3, 36.3, 34.9, 33.6, 22.6 ppm.

MS (EI): *m/z* 53(38), 81(10), 109(100), 180(58).

R_f = 0.72 (Pentan: Diethylether = 10:1).

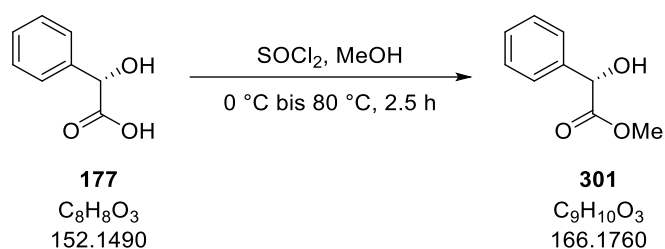
³⁷ Diethylether-Reste können nicht vollständig entfernt werden. Es wurden 0.63 g einer Mischung des Aldehyds **300** und Diethylether erhalten und weiter umgesetzt.

³⁸ Dafür wird das Trockeneis aus dem Dewar entfernt und das Kältebad anschließend aufwärmen gelassen. Die Temperatur darf –45 °C nicht überschreiten, sonst werden schlechtere Ausbeuten beobachtet.

³⁹ Das erhaltene Vinyliodid **159** sollte nicht zu lange am Rotationsverdampfer verweilen und es sollte nur ein Druck von minimal 250 mbar verwendet werden, da sonst Ausbeuteverluste beobachtet werden.

⁴⁰ Vinyliodid **159** wurde immer spätestens einen Tag nach Herstellung weiter umgesetzt.

⁴¹ Für die Reaktion wurde nach einer Vorschrift von Trauner *et al.*^{[[116]]} gearbeitet, wobei die Aufarbeitung modifiziert wurde.

(S)-Mandelsäure-Methylester (301)^[117]


Zu (S)-Mandelsäure (**177**) (4.00 g, 26.3 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol (32 mL, 0.8 M) bei 0 °C wird Thionylchlorid (0.29 mL, 0.47 g, 3.95 mmol, 0.15 Äq.) getropft. Nach 2 min wird das Kühlbad entfernt und die Mischung für 2.5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird Wasser (10 mL) hinzugegeben und mit Diethylether (30 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 x 20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. (S)-Mandelsäure-Methylester (**301**) (4.22 g, 25.4 mmol, 97%) wird als farbloses Öl erhalten, welches bei Lagerung unter -18 °C fest wird.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 7.31 (m, 5H), 5.18 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.50 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H) ppm.

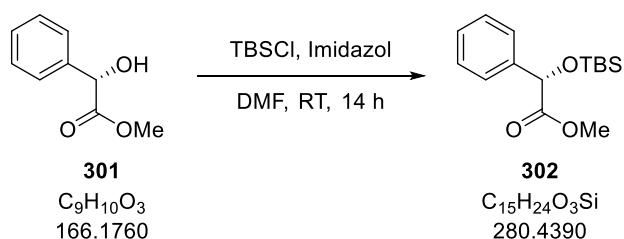
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.2, 138.4, 128.7, 128.6, 126.7, 73.0, 53.1 ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₉H₁₀O₃Na [M+Na]⁺: 189.0528, gefunden: 189.0527.

R_f = 0.17 (Petrolether: Essigsäureethylester = 3:1).

[α]_D²⁰ = +151.0 (*c* 1, Chloroform).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für das Enantiomer überein.^[117]

TBS-Ether 302^[117]


Zu (S)-Mandelsäure-Methylester (**301**) (1.00 g, 6.02 mmol, 1.0 Äq.) in Dimethylformamid (6.5 mL, 0.9 M) werden nacheinander Imidazol (1.07 g, 15.7 mmol, 2.6 Äq.) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (1.18 g, 7.83 mmol, 1.3 Äq.) gegeben und die Mischung für 14 h gerührt. Es wird mit Diethylether (10 mL) verdünnt und mit Wasser (2 x 5 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 x 5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert.

Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 40:1 → 30:1) liefert TBS-Ether **302** (1.67 g, 5.94 mmol, 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 – 7.45 (m, 2H), 7.36 – 7.27 (m, 3H), 5.23 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.7, 139.3, 128.5, 128.2, 126.5, 74.5, 52.3, 25.8, 18.5, –4.97, –5.03 ppm.

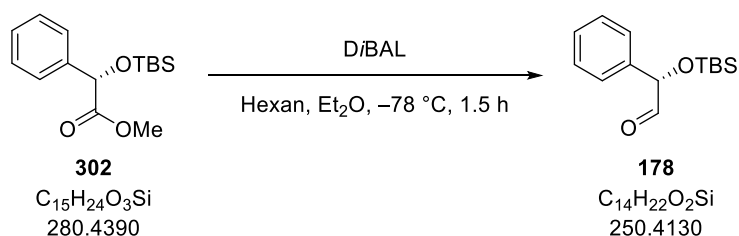
ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 303.1392, gefunden: 303.1392.

R_f = 0.57 (Petrolether: Essigsäureethylester = 30:1).

$[\alpha]_D^{20}$ = +46.4 (c 1, Chloroform).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[117]

Aldehyd **178**^[118]



Zu einer Lösung von Methyl ester **302** (0.20 g, 0.71 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (3.6 mL, 0.2 M) wird bei -78 °C über 5 min Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in Hexan, 1.4 mL, 1.43 mmol, 2.0 Äq.) getropft. Die Reaktionslösung wird für 1.5 h bei -78 °C gerührt. Es werden Methanol (0.2 mL) und Wasser (0.2 mL) zugegeben, mit Diethylether (1 mL) verdünnt und die Mischung auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen. Es wird wässrige, gesättigte Kalium-Natrium-Tartrat-Lösung (1 mL) zugegeben und stark gerührt, bis eine Phasentrennung erkennbar ist. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 50:1) liefert Aldehyd **178** (0.16 g, 0.63 mmol, 88%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 5H), 5.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.04 (s, 3H) ppm.

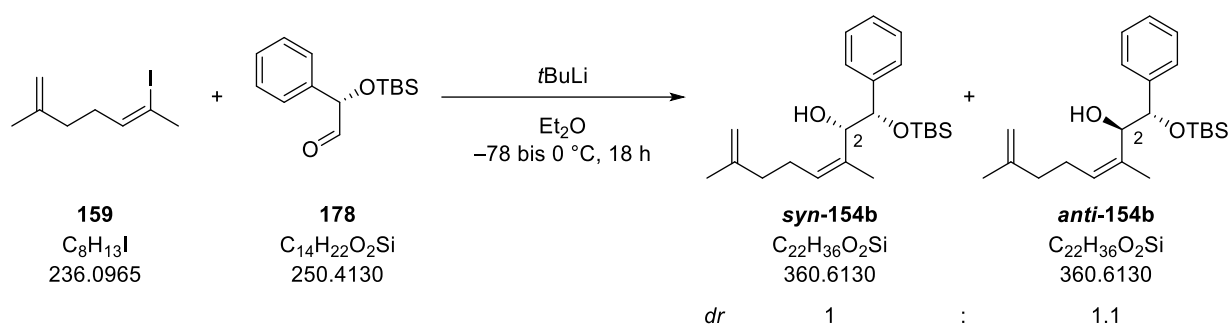
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 199.8, 136.7, 128.9, 128.5, 126.6, 80.1, 25.9, 18.4, –4.69, –4.70 ppm.

ESI-HRMS: nicht gefunden

R_f = 0.51 (Petrolether: Essigsäureethylester = 10:1).

$[\alpha]_D^{20}$ = –5.0 (c 1, Chloroform).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für das Enantiomer überein.^[119]

Allylkohol **154b**


Zu einer Lösung von Vinyljodid **159** (76.5 mg, 0.32 mmol, 2.0 Äq.) in Diethylether (1.1 mL, 0.2 M) bei -78°C wird *tert*-Butyllithium (1.7 M in Pentan, 0.43 mL, 0.65 mmol, 4.0 Äq.) gegeben. Nach 15 min wird Aldehyd **178** (41 mg, 0.16 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (1.1 mL, 0.2 M) über 5 min zugetropft. Nach 10 min bei -78°C wird die Reaktionsmischung in ein Eisbad gestellt und bei dieser Temperatur für 17.5 h gerührt. Es wird wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (1 mL) zugegeben, mit Diethylether (1 mL) verdünnt und auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether \rightarrow Petrolether: Essigsäureethylester = 40:1 \rightarrow 20:1) liefert Allylkohol **syn-154b** (23.7 mg, 64.1 μmol , 40%) und Allylkohol **anti-154b** (26.1 mg, 72.4 μmol , 44%).

Analytische Daten für Allylkohol **syn-154b**:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 – 7.22 (m, 5H), 5.12 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.03 (s, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 1H), 1.76 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.68 – 1.59 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.41 – 1.25 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), -0.19 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 145.6, 141.2, 131.6, 130.6, 128.0, 127.8, 127.2, 109.7, 77.5, 75.2, 37.2, 26.0, 25.5, 22.5, 18.7, 18.3, -4.3 , -5.0 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 383.2382, gefunden: 383.2384.

$R_f = 0.48$ (Petrolether: Essigsäureethylester = 10:1).

$[\alpha]_D^{20} = +73$ (c 1, Chloroform).

Analytische Daten für Allylkohol **anti-154b**:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 – 7.25 (m, 5H), 5.28 – 5.25 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.68 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.59 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.16 – 2.08 (m, 1H), 2.01 (bs, 1H), 1.95 – 1.83 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.57 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.19 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 145.6, 141.3, 133.4, 129.1, 128.0, 127.7, 127.3, 109.9, 77.1, 74.2, 37.7, 25.8, 25.7, 22.5, 18.7, 18.1, -4.6, -5.1 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 383.2382, gefunden: 383.2384.

$R_f = 0.24$ (Petrolether: Essigsäureethylester = 10:1).

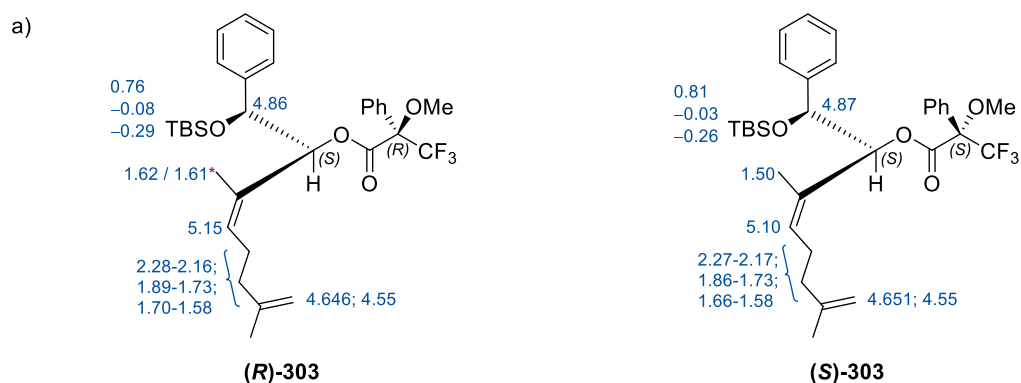
$[\alpha]_D^{20} = +7$ (c 1, Chloroform).

Aufklärung der absoluten Stereochemie für beide erhaltenen Diastereomere *syn*-154b und *anti*-154b :

Um die Stereochemie des sekundären Alkohols an C2 für die beiden erhaltenen Diastereomere zu bestimmen, wurden jeweils die (*S*)- und (*R*)-Mosher-Ester^[96,95] **303** bzw. **304** von Allylalkohol *syn*-154b und *anti*-154b synthetisiert. Da die beobachteten Abweichungen zum Teil relativ klein waren, wurden zusätzlich die *O*-Methylmandelsäureester für das *anti*-Diastereomer synthetisiert.

Mosher-Analyse für *syn*-154b:

Die Analyse der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zeigt, dass es sich bei dem Diastereomer mit dem größeren R_f Wert ($R_f = 0.48$ in Petrolether: Essigsäureethylester = 10:1) um das *syn*-Diastereomer handelt, der Alkohol an C2 weist die (*S*)-Konfiguration auf.



* die Verschiebung an dieser Stelle konnte nicht eindeutig zugeordnet werden

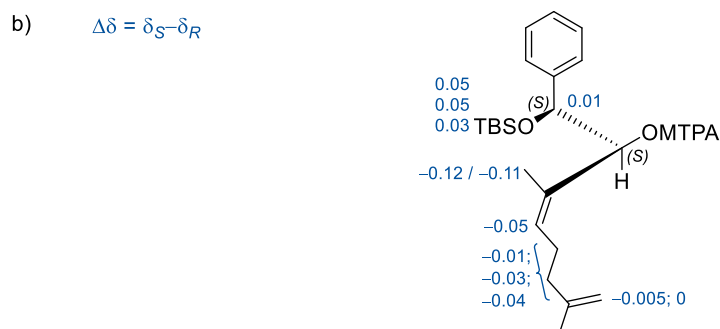
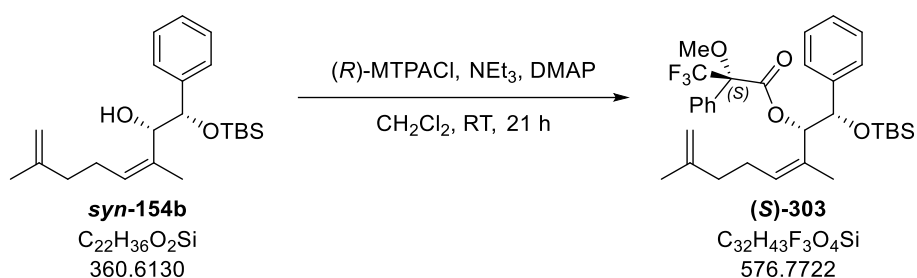
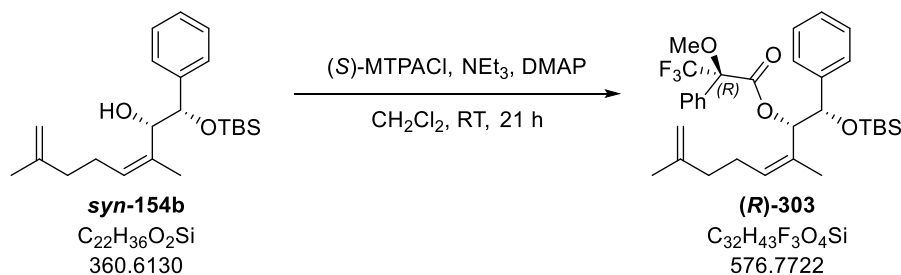


Abbildung 34: Analyse der Mosher-Ester (*R*)-303 und (*S*)-303: a) In blau sind die Verschiebungen der jeweiligen Protonen in ppm angegeben. b) In blau sind die Differenzen der Verschiebungen (wie oben beschrieben berechnet) angegeben.

Mosher-Ester (S)-303


Triethylamin (15 μL , 11.1 mg, 0.11 mmol, 8.0 Äq.), 4-(Dimethylamino)-pyridin (2.4 mg, 19.3 μmol , 1.4 Äq.) und (*R*)-(-)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenylacetylchlorid (10 μL , 13.9 mg, 55.2 μmol , 4.0 Äq.) werden nacheinander zu einer Lösung von Allylkohol **syn-154b** (5.0 mg, 13.8 μmol , 1.0 Äq.) in Dichlormethan (0.7 mL, 0.02 M) gegeben und die Lösung für insgesamt 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Dabei werden nach 17 h erneut Triethylamin (15 μL , 11.1 mg, 0.11 mmol, 8.0 Äq.), 4-(Dimethylamino)-pyridin (2.4 mg, 19.3 μmol , 1.4 Äq.) und (*R*)-(-)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenylacetylchlorid (10 μL , 13.9 mg, 55.2 μmol , 4.0 Äq.) zugegeben. Es wird mit Essigsäureethylester (3 mL) verdünnt und mit wässriger Natriumhydrogensulfat-Lösung (1 M, 3 mL), wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 M, 3 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (3 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether \rightarrow Petrolether: Essigsäureethylester = 50:1) des Rückstandes liefert Mosher-Ester (**S**)-303 (5.8 mg, 10.1 μmol , 73%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 – 7.45 (m, 2H), 7.39 – 7.25 (m, 8H), 5.85 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.10 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.54 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H), 2.25 – 2.18 (m, 1H), 1.84 – 1.71 (m, 2H), 1.64 – 1.60 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.50 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 0.80 (s, 9H), -0.04 (s, 3H), -0.26 (s, 3H) ppm.

Mosher-Ester (R)-303


Triethylamin (15 μL , 11.1 mg, 0.11 mmol, 8.0 Äq.), 4-(Dimethylamino)-pyridin (2.4 mg, 19.3 μmol , 1.4 Äq.) und (*S*)-(+)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenylacetylchlorid (10 μL , 13.9 mg, 55.2 μmol , 4.0 Äq.) werden nacheinander zu einer Lösung von Allylkohol **syn-154b** (5.0 mg, 13.8 μmol , 1.0 Äq.)

in Dichlormethan (0.7 mL, 0.02 M) gegeben und die Lösung für insgesamt 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Dabei werden nach 17 h erneut Triethylamin (15 μ L, 11.1 mg, 0.11 mmol, 8.0 Äq.), 4-(Dimethylamino)-pyridin (2.4 mg, 19.3 μ mol, 1.4 Äq.) und (S)-(+)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenylacetylchlorid (10 μ L, 13.9 mg, 55.2 μ mol, 4.0 Äq.) zugegeben. Es wird mit Essigsäureethylester (3 mL) verdünnt und mit wässriger Natriumhydrogensulfat-Lösung (1 M, 3 mL), wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 M, 3 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (3 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether \rightarrow Petrolether: Essigsäureethylester = 50:1) des Rückstandes liefert Mosher-Ester (**R**)-**303** (6.5 mg, 11.3 μ mol, 82%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 – 7.45 (m, 2H), 7.39 – 7.96 (m, 3H), 7.29 – 7.24 (m, 5H), 5.96 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.14 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.27 – 2.17 (m, 1H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.68 – 1.59 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 0.76 (s, 9H), –0.08 (s, 3H), –0.29 (s, 3H) ppm.

Mosher-Analyse für *anti*-154b:

Die Analyse der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zeigt, dass es sich bei dem Diastereomer mit dem geringeren R_f Wert ($R_f = 0.24$ in Petrolether: Essigsäureethylester = 10:1) um das *anti*-Diastereomer handelt, der Alkohol an C2 weist die (*R*)-Konfiguration auf.

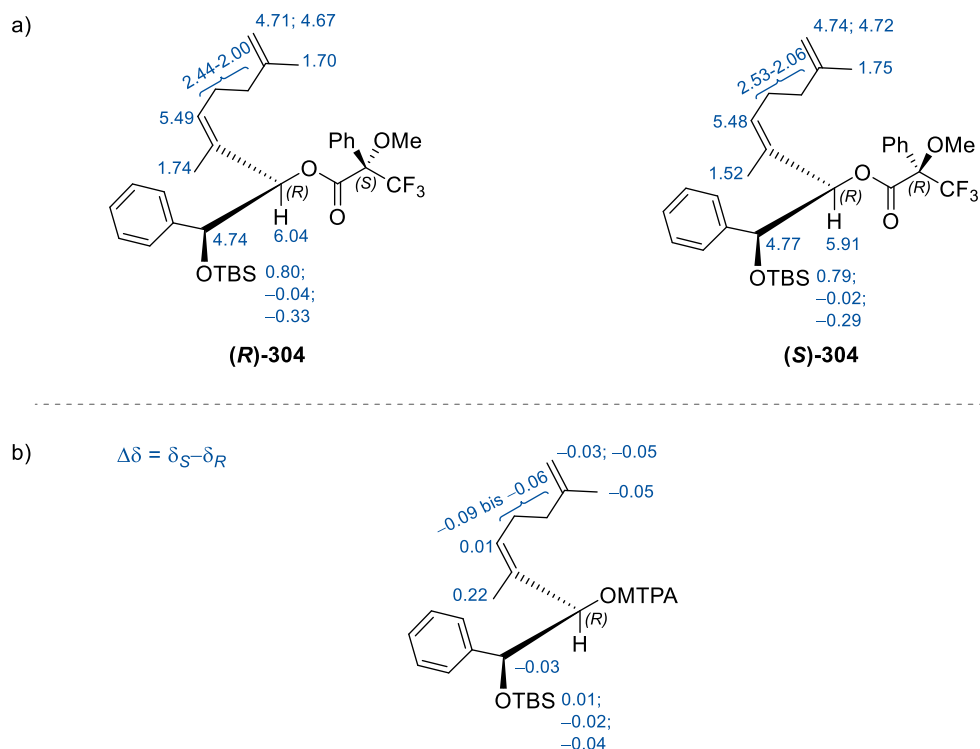
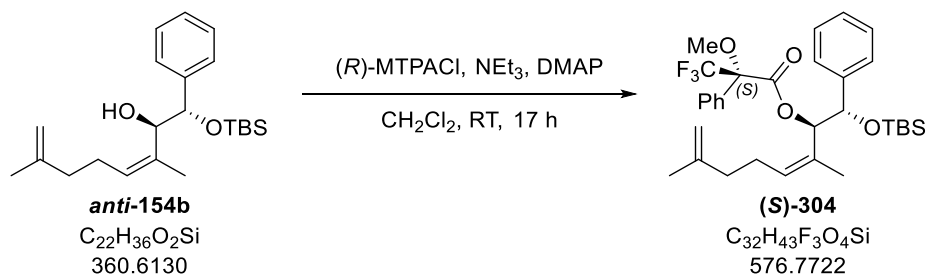


Abbildung 35: Analyse der Mosher-Ester **(R)-304** und **(S)-304**: a) In blau sind die Verschiebungen der jeweiligen Protonen in ppm angegeben. b) In blau sind die Differenzen der Verschiebungen (wie oben beschrieben berechnet) angegeben.

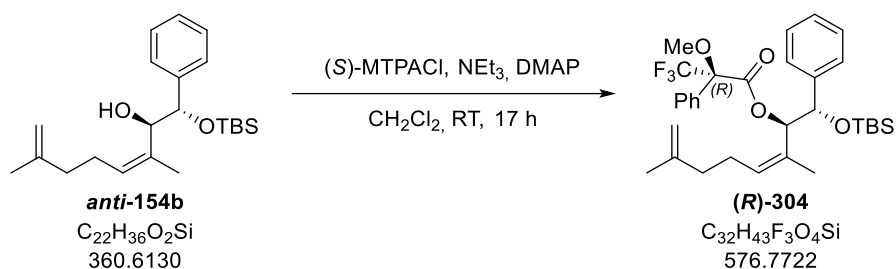
Mosher-Ester **(S)-304**



Triethylamin (15 μ L, 11.1 mg, 0.11 mmol, 8.0 Äq.), 4-(Dimethylamino)-pyridin (2.4 mg, 19.3 μ mol, 1.4 Äq.) und *(R)*-(-)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenylacetylchlorid (10 μ L, 13.9 mg, 55.2 μ mol, 4.0 Äq.) werden nacheinander zu einer Lösung von Allylalkohol **anti-154b** (5.0 mg, 13.8 μ mol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (0.7 mL, 0.02 M) gegeben und die Lösung für 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Essigsäureethylester (3 mL) verdünnt und mit wässriger Natriumhydrogensulfat-Lösung (1 M, 3 mL), wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 M, 3 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (3 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether \rightarrow Petrolether: Essigsäureethylester = 50:1) des Rückstandes liefert Mosher-Ester **(S)-304** (6.2 mg, 10.7 μ mol, 78%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.22 (m, 10 H), 6.04 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.51 – 5.47 (m, 1H), 4.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.23 (d, $J = 1$ Hz, 3H), 2.43 – 2.34 (m, 1H), 2.22 – 2.13 (m, 1H), 2.03 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.74 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.71 (s, 3H), 0.79 (s, 9H), –0.04 (s, 3H), –0.33 (s, 3H) ppm.

Mosher-Ester (*R*)-304



Triethylamin (15 μL , 11.1 mg, 0.11 mmol, 8.0 Äq.), 4-(Dimethylamino)-pyridin (2.4 mg, 19.3 μmol , 1.4 Äq.) und (*S*)-(+)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenylacetylchlorid (10 μL , 13.9 mg, 55.2 μmol , 4.0 Äq.) werden nacheinander zu einer Lösung von Allylalkohol **anti-154b** (5.0 mg, 13.8 μmol , 1.0 Äq.) in Dichlormethan (0.7 mL, 0.02 M) gegeben und die Lösung für 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Essigsäureethylester (3 mL) verdünnt und mit wässriger Natriumhydrogensulfat Lösung (1 M, 3 mL), wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 M, 3 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (3 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether \rightarrow Petrolether: Essigsäureethylester = 50:1) des Rückstandes liefert Mosher-Ester (*R*)-304 (3.7 mg, 6.42 μmol , 47%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.28 (m, 6H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 7.07 – 7.06 (m, 2H), 5.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.48 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.22 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 2.52 – 2.43 (m, 1H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.15 – 2.04 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.52 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 0.79 (s, 9H), –0.02 (s, 3H), –0.29 (s, 3H) ppm.

Analyse der *O*-Methylmandelsäureester für **anti-154b**:^[120]

Um die absolute Stereochemie an C2 abzusichern wurden zusätzlich zu den Mosher-Estern noch die *O*-Methylmandelsäureester **305** für Allylalkohol **anti-154b** synthetisiert. Die Analyse dieser bestätigt das Ergebnis der Mosher-Ester-Analyse, dass der Alkohol an C2 die (*R*)-Konfiguration hat. Die Analyse der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von (*R*)-305 und (*S*)-305 im Vergleich zum freien Alkohol **anti-154b** zeigt, dass die Protonen an 3a in (*S*)-305 durch die ekliptische Wechselwirkung mit der Phenylgruppe

abgeschirmt werden. Darüber hinaus werden H1 in **(S)**-305 und H4 in **(R)**-305 entschirmt. Beide Beobachtungen sollten nur auftreten, sofern der Alkohol an C2 die *(R)*-Konfiguration hat.

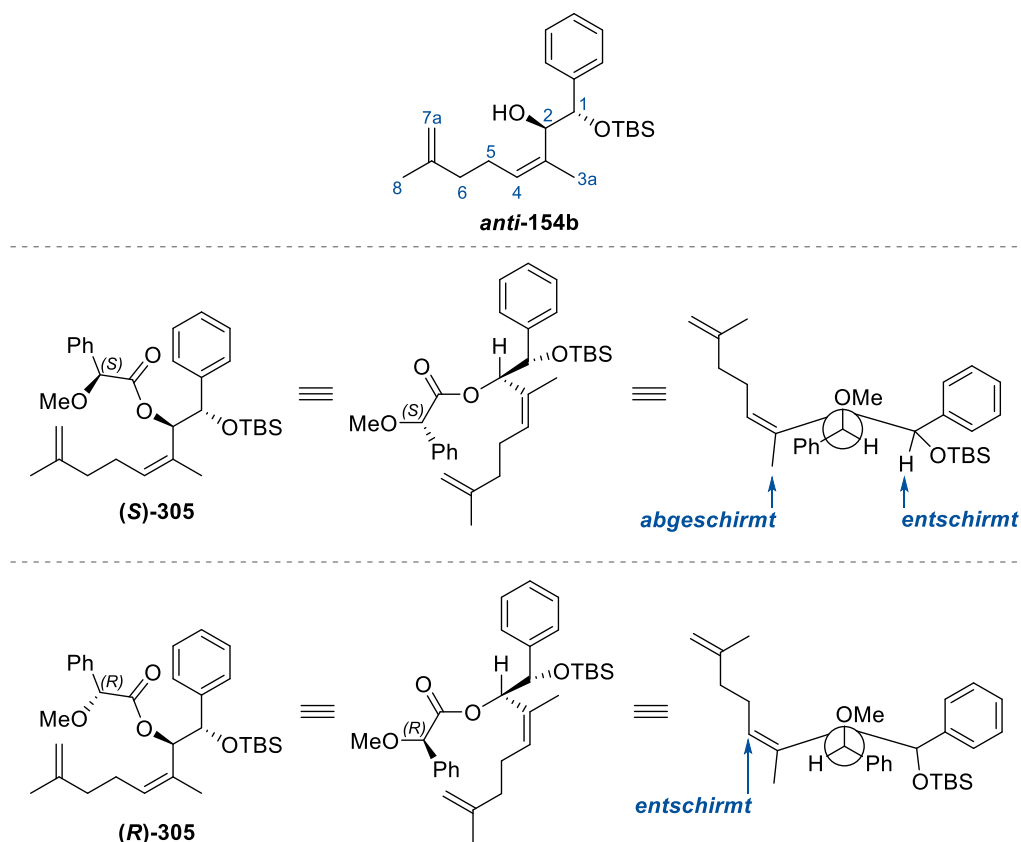
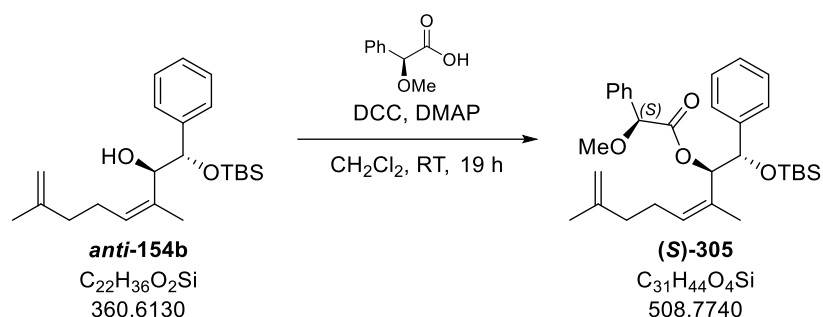


Abbildung 36: O-Methylmandelsäureester **(S)**-305 und **(R)**-305 zur Bestimmung der absoluten Stereochemie an C2. Es sind die erweiterten Newman-Projektionen dargestellt, sowie die beobachteten entschirmenden bzw. abschirmenden Effekte.

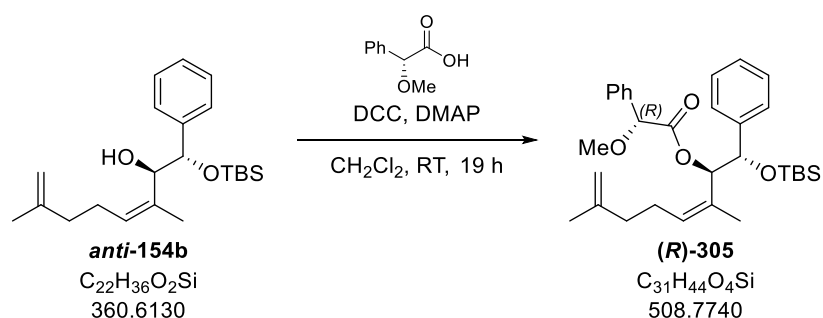
Tabelle 17: Vergleich der Verschiebungen für *anti*-154b, **(S)**-305 und **(R)**-305. Es sind die Differenzen der Verschiebungen berechnet nach $\Delta = \delta(\textit{anti}\text{-}154\text{b}) - \delta(\textit{R}\text{-}305 \text{ bzw. } \textit{S}\text{-}305)$ angegeben.

| | δ für <i>anti</i> -154b [ppm] | δ für (S) -305 [ppm] | Δ für (S) -305 [ppm] | δ für (R) -305 [ppm] | Δ für (R) -305 [ppm] |
|-----|---|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| H1 | 4.679 | 4.78 | +0.101 | 4.676 | -0.003 |
| H3a | 1.572 | 1.37 | -0.202 | 1.565 | -0.007 |
| H4 | 5.27 | 5.25 | -0.02 | 5.34 | +0.07 |
| H7a | 4.70 | 4.65 | -0.05 | 4.69 | -0.01 |
| | 4.63 | 4.59 | -0.04 | 4.64 | +0.01 |
| H8 | 1.682 | 1.65 | -0.032 | 1.685 | +0.003 |

O-Methylmandelsäureester (S)-305


N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (3.4 mg, 16.6 μmol , 1.2 Äq.), 4-(Dimethylamino)-pyridin (1.0 mg, 8.2 μmol , 0.5 Äq.) und (*S*)-(+)- α -Methoxyphenylessigsäure (2.3 mg, 13.8 μmol , 1.0 Äq.) werden nacheinander zu einer Lösung von Alkohol **anti-154b** (5 mg, 13.8 μmol , 1.0 Äq.) in Dichlormethan (0.35 mL, 0.04 M) gegeben und die Reaktionsmischung für 19 h gerührt. Es wird Wasser (1 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (5 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (3 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 50:1) des Rückstandes liefert *O*-Methylmandelsäureester (**S**)-305 (7.8 mg, 13.5 μmol , 98%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33 – 7.23 (m, 10H), 5.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.26 – 5.23 (m, 1H), 4.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.23 – 2.13 (m, 1H), 1.94 – 1.83 (m, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.37 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.22 (s, 3H) ppm.

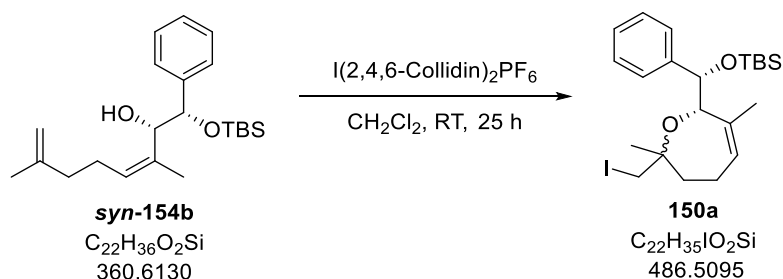
O-Methylmandelsäureester (R)-305


N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (3.4 mg, 16.6 μmol , 1.2 Äq.), 4-(Dimethylamino)-pyridin (1.0 mg, 8.2 μmol , 0.5 Äq.) und (*R*)-(-)- α -Methoxyphenylessigsäure (2.3 mg, 13.8 μmol , 1.0 Äq.) werden nacheinander zu einer Lösung von Alkohol **anti-154b** (5 mg, 13.8 μmol , 1.0 Äq.) in Dichlormethan (0.35 mL, 0.04 M) gegeben und die Reaktionsmischung für 19 h gerührt. Es wird Wasser (1 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (5 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige

Phase wird mit Dichlormethan (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (3 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 50:1) des Rückstandes liefert *O*-Methylmandelsäureester (**R**)-**305** (6.5 mg, 12.8 μmol , 93%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.29 – 7.23 (m, 5H), 7.16 – 7.12 (m, 5H), 5.69 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.34 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.684 (s, 1H), 4.676 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.30 – 2.19 (m, 1H), 2.04 – 1.90 (m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.56 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 0.78 (s, 9H), -0.07 (s, 3H), -0.31 (s, 3H), ppm.

Oxepin **150a**



Zu einer Lösung von Alkohol **syn-154b** (7.0 mg, 19.4 μmol , 1.0 Äq.) in Dichlormethan (0.4 mL, 0.05 M) wird Bis(2,4,6-trimethylpyridin)iod(I)-hexafluorophosphat (11.0 mg, 21.3 μmol , 1.1 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung unter Lichtausschluss für 25 h gerührt. Dabei wird nach 2 h, nach 5 h und nach 18 h jeweils Bis(2,4,6-trimethylpyridin)iod(I)-hexafluorophosphat (jeweils 11.0 mg, 21.3 μmol , 1.1 Äq.) nachgegeben. Die Reaktionsmischung wird durch Kieselgel (Dichlormethan) filtriert und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether) liefert Oxepin **150a** (5.0 mg, 10.3 μmol , 53%, *dr* 1.1:1⁴²) als farbloses Öl.

Die analytischen Daten sind für eine 1.1:1-Mischung des Haupt- (mj.)- und Neben- (mn.)-isomeres angegeben. Wenn keine Angabe gemacht ist, überlagern die Signale, sodass keine definierte Zuordnung möglich war:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.50 – 7.46 (m, 2H), 7.28 – 7.18 (m, 3H), 5.41 – 5.37 (m, 1H), 5.04 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, mj.), 4.94 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, mn.), 4.31 (bs, 1H, mj), 4.22 (bs, 1H, mn.), 3.31 – 3.38 (m, 2H), 2.32 - 2.15 (m, 1H), 1.90 – 1.61 (m, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.93 (s, 9H, mj.), 0.92 (s, 9H, mn.), 0.13 (s, 3H, mj.), 0.07 (s, 3H, mn.), -0.06 (s, 3H, mj.), -0.10 (s, 3H, mn.) ppm.

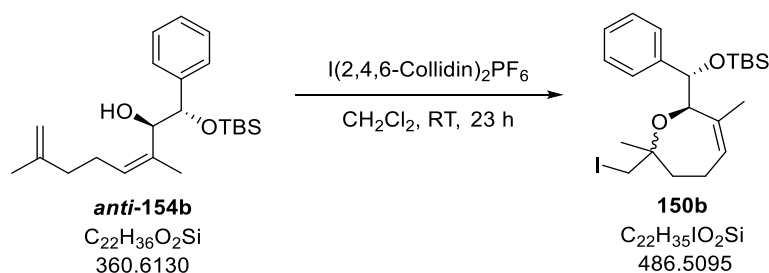
⁴² Auf dieser Stufe wurde nicht bestimmt, von welchem Diastereomer ein leichter Überschuss vorliegt.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 142.334, 142.326, 135.84, 135.81, 128.6, 127.7, 127.5, 127.4, 127.21, 127.18, 126.88, 126.86, 82.1 (mn.), 79.6 (mj.), 77.4, 77.1, 74.9, 73.8, 38.0, 37.6, 29.1, 26.1, 26.0, 25.4, 22.9, 22.4, 21.8, 21.5, 21.4, 18.36, 18.35, 16.4, -4.4, -4.5, -4.6, -4.9 ppm.⁴³

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 509.1349, gefunden: 509.1347.

R_f = 0.62 (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 10:1).

Oxepin 150b



Zu einer Lösung von Alkohol ***anti*-154b** (11.8 mg, 32.7 μmol , 1.0 Äq.) in Dichlormethan (0.66 mL, 0.05 M) wird Bis(2,4,6-trimethylpyridin)iod(I)-hexafluorophosphat (18.5 mg, 36.0 μmol , 1.1 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung unter Lichtausschluss für 23 h gerührt. Dabei wird nach 20 h Bis(2,4,6-trimethylpyridin)iod(I)-hexafluorophosphat (36.0 mg, 71.9 μmol , 2.2 Äq.) nachgegeben. Die Reaktionsmischung wird durch Kieselgel (Dichlormethan) filtriert und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan) liefert Oxepin **150b** (5.8 mg, 11.9 μmol , 36%, *dr* 1.4:1⁴⁴) als farbloses Öl.

Die analytischen Daten sind für eine 1.4:1-Mischung des Haupt- (mj.)- und Neben- (mn.)-isomeres angegeben:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.31 – 7.18 (m, 3H), 5.49 – 5.45 (m, 1H, mn.), 5.42 – 5.40 (m, 1H, mj.), 5.19 (s, 1H, mj.), 4.87 (s, 1H, mn.), 4.47 (s, 1H, mj.), 4.38 (s, 1H, mn.), 3.38 – 3.33 (m, 2H, mj.), 3.23 – 3.14 (m, 2H, mn.), 2.43 – 2.35 (m, 1H, mj.), 2.22 – 2.13 (m, 1H, mn.), 1.91 – 1.69 (m, 3H), 1.65 (s, 3H, mn.), 1.45 (s, 3H, mj.), 1.30 (s, 3H, mj.), 1.26 (s, 3H, mn.), 0.94 (s, 9H, mj.), 0.90 (s, 9H, mn.), 0.13 (s, 3H, mj.), 0.07 (s, 3H, mn.), -0.02 (s, 3H, mj.), -0.17 (s, 3H, mn.) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 143.3 (mj.), 142.5 (mn.), 136.9 (mj.), 136.7 (mn.), 128.4 (mj.), 128.1 (mn.), 128.0 (mn.), 127.7 (mj.), 127.4 (mj.), 126.93 (mn.), 126.86 (mj.), 126.6 (mn.), 81.1 (mn.), 79.3 (mj.), 78.2 (mj.), 76.6 (mn.), 75.8 (mj.), 74.6 (mn.), 37.4 (mn.), 37.1 (mj), 27.5 (mj.), 26.2 (mj.),

⁴³ Aufgrund des geringen Diastereomerenüberschusses war es kaum möglich, die Signale im $^{13}\text{C-NMR}$ zuzuordnen. Auch mithilfe von 2D-NMR-Spektren konnte dieses kaum erfolgen, da die Signale zu stark überlagern und somit nicht differenziert werden konnten.

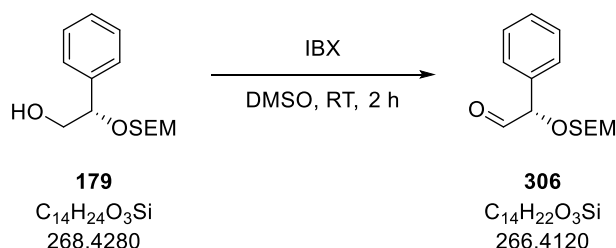
⁴⁴ Auf dieser Stufe wurde nicht bestimmt, von welchem Diastereomer ein leichter Überschuss vorliegt.

26.1 (mn.), 25.0 (mn.), 23.8 (mj.), 22.7 (mn.), 22.3 (mj.), 21.7 (mn.), 20.2 (mn.), 18.5 (mj.), 18.4 (mn.), 16.3 (mj.), -4.3 (mj.), -4.4 (mn.), -4.56 (mj.), -4.63 (mn.) ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $C_{22}H_{35}O_2NaSi$ $[M+Na]^+$: 509.1349, gefunden: 509.1347.

$R_f = 0.56$ (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 10:1).

Aldehyd **306**



2-Iodoxybenzoesäure (0.47 g, 1.68 mmol, 3.0 Äq.) wird unter Luftatmosphäre zu einer Lösung von Alkohol **179**⁴⁵ (0.15 g, 0.56 mmol, 1.0 Äq.) in Dimethylsulfoxid (3.7 mL, 0.15 M) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Diethylether (5 mL) verdünnt. Es wird vorsichtig wässrige, gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser (2 x 3 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 x 3 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Der erhaltene Aldehyd **306** (0.12 g, 0.46 mmol, 82%) wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.62 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 5H), 5.05 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.76 (dt, $J = 9.5, 7.6$ Hz, 1H), 3.59 (dt, $J = 9.5, 7.6$ Hz, 1H), 0.92 – 0.87 (m, 2H), 0.00 (s, 9H) ppm.

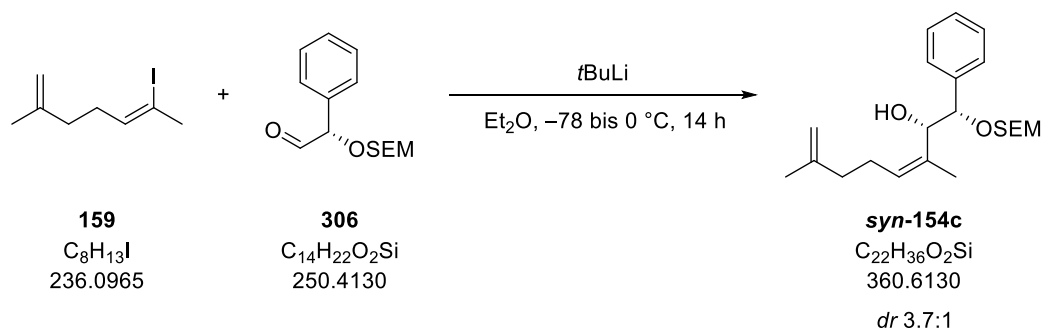
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 198.2, 133.8, 129.1, 129.0, 127.7, 93.7, 83.4, 66.1, 18.1, -1.3 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $C_{14}H_{22}O_3NaSi$ $[M+Na]^+$: 289.1236, gefunden: 289.1237.

$R_f = 0.30$ (Petrolether: Essigsäureethylester = 5:1).

$[\alpha]_D^{20} = +79.3$ (c 1, Chloroform).

⁴⁵ Alkohol **179** wurde im Rahmen eines Masterpraktikums von Berit Blume synthetisiert. Dazu wurde (*S*)-Mandelsäure-Methylester (**301**) zunächst in den korrespondierenden SEM-Ether überführt und dann reduziert. Folgende Bedingungen wurden verwendet: 1) SEMCl, *i*Pr₂NEt, CH₂Cl₂, RT; 2) LiAlH₄, THF, 0 °C bis RT.

Allylkohol **154c**


Zu einer Lösung von Vinyljodid **159** (0.12 mg, 0.52 mmol, 2.0 Äq.) in Diethylether (1.7 mL, 0.15 M) bei $-78 \text{ } ^\circ\text{C}$ wird *tert*-Butyllithium (1.7 M in Pentan, 0.60 mL, 1.04 mmol, 4.0 Äq.) gegeben. Nach 15 min wird Aldehyd **306** (69.0 mg, 0.26 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (1.7 mL, 0.215 M) über 5 min zugetropft. Nach 10 min bei $-78 \text{ } ^\circ\text{C}$ wird die Reaktionsmischung in ein Eisbad gestellt und bei dieser Temperatur für 14 h gerührt. Es wird wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (2 mL) zugegeben, mit Diethylether (2 mL) verdünnt und auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (2 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (3 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 10:1) liefert Allylkohol **154c** (56.9 mg, 0.15 mmol, 58%, *dr* 3.7:1 = *syn:anti*) als farbloses Öl. Mit Hilfe einer zweiten säulenchromatographischen Reinigung (Kieselgel, Pentan: Essigsäureethylester: Aceton = 50:1:1) wird Allylkohol **syn-154c** (17.6 mg, 46.8 μmol , 18%) in reiner Form erhalten, sowie eine Mischfraktion des *syn*- und *anti*-Diastereomeres (26.3 mg, 59.9 μmol , 23%).

Die analytischen Daten sind für das Hauptdiastereomer **syn-154c** angegeben:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 – 7.25 (m, 5H), 5.10 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.72 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.63 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.62 - 4.59 (m, 2H), 4.57 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.47 – 4.46 (m, 1H), 3.74 (ddd, $J = 11.0, 9.5, 5.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.50 (ddd, $J = 11.0, 9.5, 5.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.07 (bs, 1H), 1.91 – 1.82 (m, 1H), 1.76 (d, $J = 1.0 \text{ Hz}$, 3H), 1.70 – 1.62 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.49 - 1.39 (m, 2H), 0.93 – 0.76 (m, 2H), 0.00 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 145.6, 138.4, 131.6, 130.6, 128.2, 128.1, 127.7, 109.8, 93.5, 81.0, 73.6, 65.9, 37.2, 25.5, 22.5, 18.6, 18.1, -1.3 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 399.2331, gefunden: 399.2333.

$R_f = 0.44$ (Petrolether: Essigsäureethylester = 4:1).

$[\alpha]_D^{20} = +135$ (c 1, Chloroform).

Aufklärung der absoluten Stereochemie für das Diastereomer *syn*-154c mit Hilfe der *O*-Methylmandelsäureester:^[120]

Um die absolute Stereochemie an C2 aufzuklären, wurden die *O*-Methylmandelsäureester **307** für Allylalkohol *syn*-154c synthetisiert. Die Analyse dieser belegt, dass der Alkohol an C2 die (*S*)-Konfiguration aufweist. Die Analyse der ¹H-NMR-Spektren von (*S*)-**307** und (*R*)-**307** im Vergleich zum freien Alkohol *syn*-154c zeigt, dass die Protonen an 3a und 4 in (*R*)-**307** durch die ekliptische Wechselwirkung mit der Phenylgruppe abgeschirmt werden. Auch die Protonen an 1a in (*S*)-**307** werden durch den Einfluss der Phenylgruppe abgeschirmt. H3a in (*S*)-**307** und H1 in (*R*)-**307** werden entschirmt. Beide Beobachtungen sollten nur auftreten, sofern der Alkohol an C2 die (*S*)-Konfiguration hat.

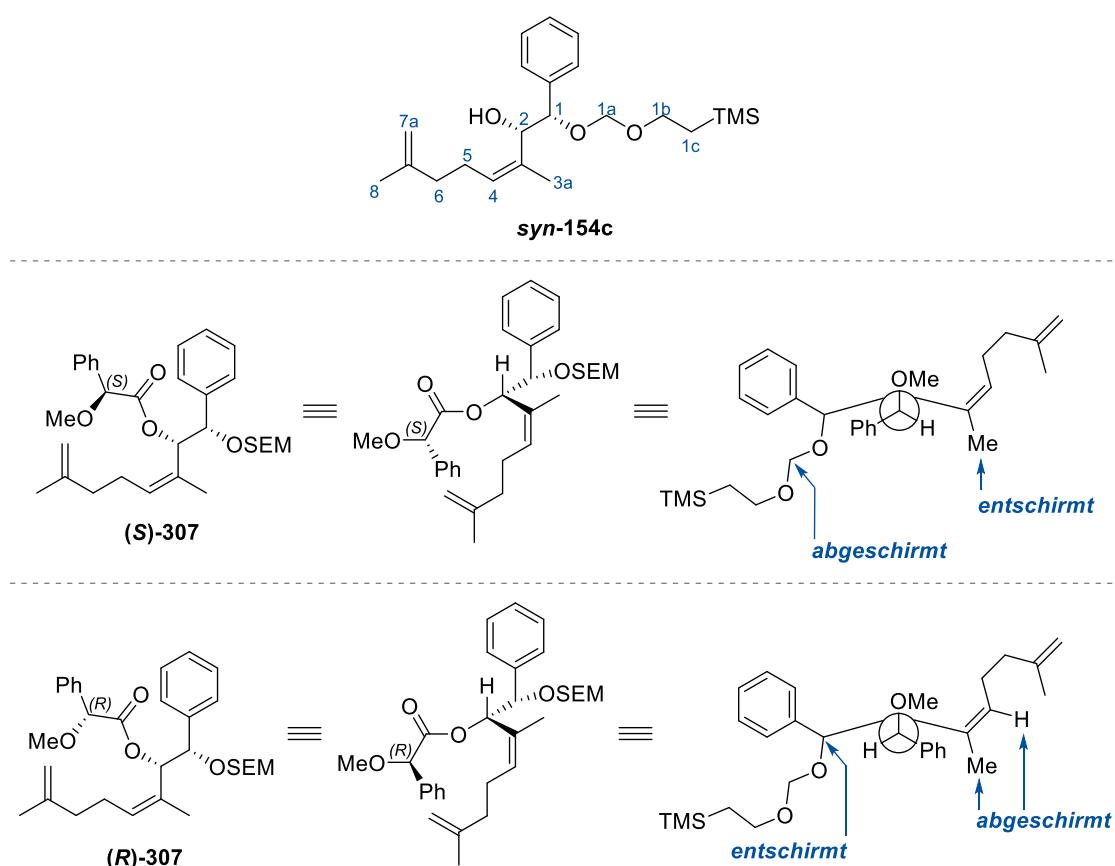
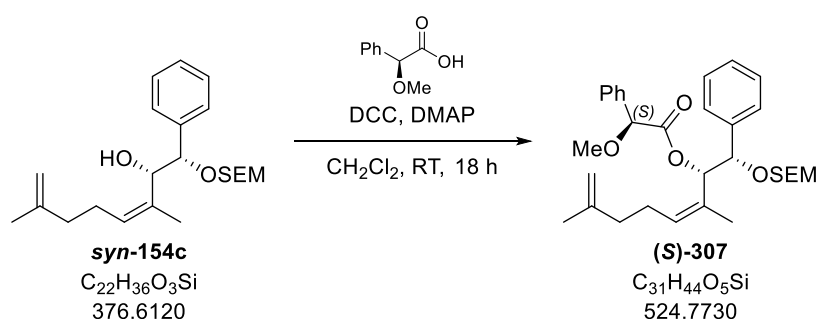


Abbildung 37: *O*-Methylmandelsäureester (*S*)-**307** und (*R*)-**307** zur Bestimmung der absoluten Stereochemie an C2. Es sind die erweiterten Newman-Projektionen dargestellt, sowie die beobachteten entschirmenden bzw. abschirmenden Effekte.

Tabelle 18: Vergleich der Verschiebungen für *syn*-154c, (*S*)-307 und (*R*)-307. Es sind die Differenzen der Verschiebungen berechnet nach $\Delta = \delta(\textit{syn}\text{-154c}) - \delta(\textit{R}\text{-307}$ bzw. (*S*)-307) angegeben.

| | δ für <i>syn</i> -154c [ppm] | δ für (<i>S</i>)-307 [ppm] | Δ für (<i>S</i>)-307 [ppm] | δ für (<i>R</i>)-307 [ppm] | Δ für (<i>R</i>)-307 [ppm] |
|-----|--|--|--|--|--|
| H1 | 4.565 | 4.574 | +0.009 | 4.736 | +0.171 |
| H1a | 4.717 | 4.220 | -0.497 | 4.625 | -0.092 |
| | 4.625 | 4.132 | -0.439 | 4.481 | -0.144 |
| H1b | 3.741 | 3.228 | -0.513 | 3.612 | -0.129 |
| | 3.496 | 3.120 | -0.376 | 3.383 | -0.113 |
| H3a | 1.561 | 1.610 | +0.049 | 1.299 | -0.262 |
| H4 | 5.101 | 5.072 | -0.029 | 4.950 | -0.151 |

O-Methylmandelsäureester (*S*)-307



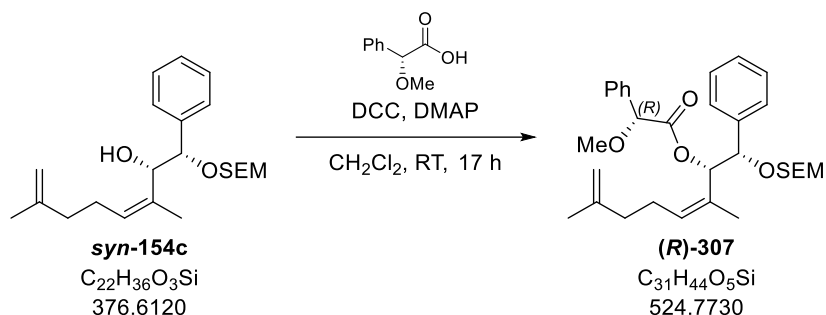
N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (2.8 mg, 13.7 μmol , 1.2 Äq.), 4-(Dimethylamino)-pyridin (0.8 mg, 6.85 μmol , 0.5 Äq.) und (*S*)-(+)- α -Methoxyphenylessigsäure (1.9 mg, 11.4 μmol , 1.0 Äq.) werden nacheinander zu einer Lösung von Alkohol *syn*-154c⁴⁶ (4.3 mg, 11.4 μmol , 1.0 Äq.) in Dichlormethan (0.30 mL, 0.04 M) gegeben und die Reaktionsmischung für 18 h gerührt. Es wird Wasser (1 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (5 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (3 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 15:1) des Rückstandes liefert O-Methylmandelsäureester (*S*)-307⁴⁷ (3.4 mg, 6.48 μmol , 57%) als farbloses Öl.

Die ¹H-NMR-Daten sind nur für das Hauptdiastereomer angegeben:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48 – 7.43 (m, 6H), 7.24 – 7.20 (m, 4H), 5.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.07 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.63 (bs, 1H), 4.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.52 (bs, 1H), 4.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 3.16 – 3.09 (m, 1H), 2.20 – 2.09 (m, 1H), 1.81 – 1.69 (m, 2H), 1.61 (s, 6H), 0.88 – 0.80 (m, 1H), 0.69 – 0.61 (m, 1H), 0.43 – 0.36 (m, 1H), -0.13 (s, 9H) ppm.

⁴⁶ In einer 3.7:1-Mischung von *syn*-154c zu *anti*-154c.

⁴⁷ In einer 3.7:1-Mischung der zuvor eingesetzten *syn*- und *anti*-Diastereomere.

O-Methylmandelsäureester (R)-307


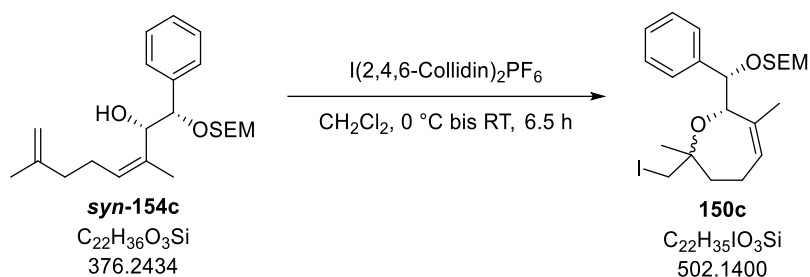
N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (2.8 mg, 13.7 μmol , 1.2 Äq.), 4-(Dimethylamino)-pyridin (0.8 mg, 6.85 μmol , 0.5 Äq.) und (*R*)-(-)- α -Methoxyphenylessigsäure (1.9 mg, 11.4 μmol , 1.0 Äq.) werden nacheinander zu einer Lösung von Alkohol **syn-154c**⁴⁸ (4.3 mg, 11.4 μmol , 1.0 Äq.) in Dichlormethan (0.30 mL, 0.04 M) gegeben und die Reaktionsmischung für 18 h gerührt. Es wird Wasser (1 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (5 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (3 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 15:1) des Rückstandes liefert *O*-Methylmandelsäureester (**R**)-307⁴⁹ (3.9 mg, 7.43 μmol , 65%) als farbloses Öl.

Die ¹H-NMR-Daten sind nur für das Hauptdiastereomer angegeben:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45 – 7.42 (m, 2H), 7.37 – 7.22 (m, 8H), 5.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.73 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.62 – 4.60 (m, 1H), 4.48 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.49 – 4.46 (m, 1H), 3.64 – 3.58 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.40 – 3.35 (m, 1H), 2.14 – 2.05 (m, 1H), 1.74 – 1.63 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.57 – 1.54 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 0.90 – 0.79 (m, 1H), 0.73 – 0.65 (m, 1H), –0.03 (s, 9H) ppm.

⁴⁸ In einer 3.7:1-Mischung von **syn-154c** zu **anti-154c**.

⁴⁹ In einer 3.7:1-Mischung der zuvor eingesetzten *syn*- und *anti*-Diastereomere.

Oxepin 150c


Zu einer Lösung von Alkohol **syn-154c**⁵⁰ (17.0 mg, 45.1 μmol , 1.0 Äq.) in Dichlormethan (1.0 mL, 0.05 M) wird bei 0 °C Bis(2,4,6-trimethylpyridin)iod(I)-hexafluorophosphat (35.0 mg, 67.7 μmol , 1.5 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung unter Lichtausschluss für 2 h bei 0 °C gerührt. Es wird Bis(2,4,6-trimethylpyridin)iod(I)-hexafluorophosphat (35.0 mg, 67.7 μmol , 1.5 Äq.) nachgegeben, das Kühlbad entfernt und für weitere 4.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Dichlormethan (1 mL) verdünnt und wässrige gesättigte Natriumthiosulfat-Lösung (1 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 1 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether → Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 50:1 → 20:1) liefert Oxepin **150c** (12.4 mg, 24.7 μmol , 55%, *dr* 1.1:1⁵¹) als farbloses Öl.

Die analytischen Daten sind für eine 1.1:1-Mischung des Haupt- (mj.)- und Neben- (mn.)-isomeres angegeben. In den Fällen in denen im ¹³C-NMR keine Zuordnung getroffen werden konnte, ist nichts angegeben:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.25 (m, 5H), 5.63 – 5.57 (m, 1H), 5.02 (dd, $J = 5.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, mj.), 4.59 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, mn.), 4.26 (s, 1H), 3.84 – 3.76 (m, 1H), 3.52 – 3.45 (m, 1H), 3.33 – 3.25 (m, 2H, mj.), 2.63 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, mn.), 2.55 – 2.47 (m, 1H, mn.), 2.44 – 2.37 (m, 1H, mj.), 2.00 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, mn.), 1.97 – 1.61 (m, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.35 (s, 3H, mn.), 0.61 (s, 3H, mj.), 0.89 – 0.80 (m, 2H), –0.02 (s, 9H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 140.0 (mj.), 139.8 (mn.), 136.3 (mj.), 135.7 (mn.), 128.7, 128.5 (mj.), 128.4, 128.3 (mn.), 127.9 (mn.), 127.8 (mj.), 127.7, 127.5, 93.45 (mn.), 93.41 (mj.), 79.3, 79.2, 78.2, 76.8, 76.2 (mn.), 75.5 (mj.), 66.5, 66.4, 37.3 (mn.), 36.8 (mj.), 25.5 (mj.), 23.7 (mn.), 23.4 (mn.), 23.2 (mj.), 20.9, 20.8, 18.18 (mn.), 18.17 (mj.), 17.0 (mj.), 13.0 (mn.), –1.34 (mj. und mn.) ppm.

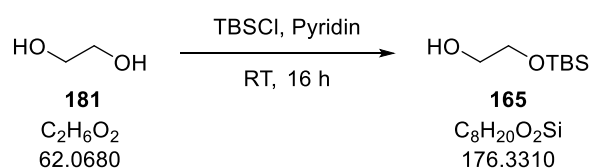
ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 525.1298, gefunden: 525.1294.

R_f = 0.62 (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 5:1).

⁵⁰ Hier wurde mit dem reinen *syn*-Diastereomer gearbeitet.

⁵¹ Auf dieser Stufe wurde nicht bestimmt, von welchem Diastereomer ein leichter Überschuss vorliegt.

4.4.2.2 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.4.2.2

TBS-Ether **165**^[100]

Zu Ethylenglykol (**181**) (30 mL, 33.3 g, 0.54 mol; 5.3 Äq.) in Pyridin (30 mL, 3.3 M) wird über 3 h *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (15.3 g, 0.10 mol, 1.0 Äq.; in 6 Portionen zu je 2.55 g) gegeben. Die Reaktionslösung wird bei Raumtemperatur für 16 h gerührt und anschließend mit Wasser (40 mL) und Methyl-*tert*-butylether (40 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (2 x 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger Kaliumhydrogensulfat-Lösung (1 M, 3 x 20 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid Lösung (20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel; Petrolether: Essigsäureethylester = 9:1) liefert TBS-Ether **165** (14.1 g, 80.1 mmol, 79%) als farbloses Öl.

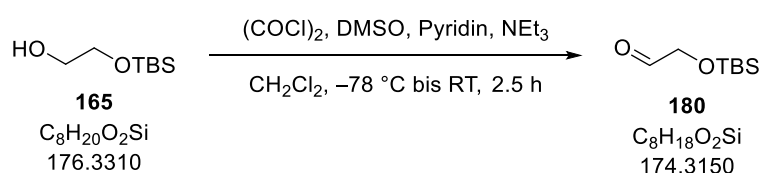
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.72 – 3.70 (m, 2H), 3.66 – 3.62 (m, 2H), 2.08 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 6H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 64.2, 63.9, 26.0, 18.5, –5.2 ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₈H₂₀O₂SiNa [M+Na]⁺: 199.1131, gefunden: 199.1130.

R_f = 0.31 (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 3:1).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[100]

Aldehyd **180**^[123]

Zu Dichlormethan (0.10 L, 0.4 M) bei –78 °C werden nacheinander Dimethylsulfoxid (7.0 mL, 7.50 g, 96.0 mmol, 2.4 Äq.) und Oxalylchlorid (3.8 mL, 5.58 g, 44.0 mmol, 1.1 Äq.) gegeben. Nach 30 min wird eine Mischung aus Alkohol **165** (7.05 g, 40.0 mmol, 1.0 Äq.) und Pyridin (6.5 mL, 6.33 g, 80.0 mmol, 2.0 Äq.) in Dichlormethan (40 mL, 1.0 M) über 20 min zugetropft. Nach 45 min wird Triethylamin (28 mL, 20.2 g, 0.20 mol, 5.0 Äq.) über 10 min zugegeben und auf 0 °C gekühlt. Die Reaktion wird für 30 min bei 0 °C und anschließend für weitere 30 min nach Entfernen des Eisbades gerührt. Es wird Wasser (40 mL) zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit

Dichlormethan (3 x 40 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (40 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo*⁵² konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan: Diethylether = 10:1) des Rückstandes liefert Aldehyd **180** (5.97 g, 34.3 mmol, 86%) als gelbliches Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.70 (t, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.10 (s, 6H) ppm.

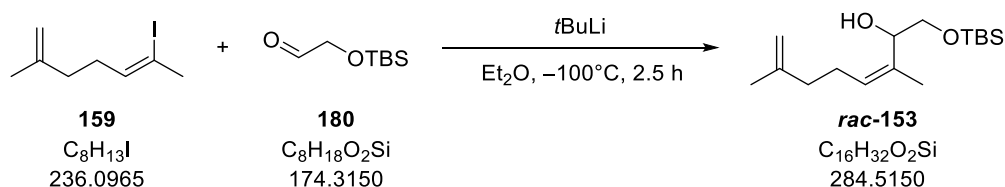
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 202.5, 69.8, 25.9, 18.5, -5.3 ppm.

MS (EI): *m/z* 117 (100), 103 (10), 89 (55), 73 (21), 59 (26).

R_f = 0.34 (Petrolether:Methyl-*tert*-butylether = 5:1).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[123]

Allylkohol *rac*-153



Zu einer Lösung von Vinyljodid **159** (0.33 g, 1.37 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (9.0 mL, 0.2 M) bei -100 °C wird über 5 min *tert*-Butyllithium (1.7 M in Pentan, 1.6 mL, 2.74 mmol, 2.0 Äq.) getropft, welches zu einer Trübung führt. Nach 1 h wird Aldehyd **180** (0.47 g, 2.67 mmol, 1.9 Äq.) in Diethylether (9.0 mL, 0.2 M) über 10 min zugetropft. Nach 1.5 h bei -100 °C wird die Reaktion durch Zugabe von wässriger, gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (3 mL) beendet. Es wird auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen und anschließend werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 50:1) des Rückstandes liefert Allylkohol *rac*-**153** (0.25 g, 0.87 mmol, 62%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.30 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.67 (s, 1 H), 4.58 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.52 d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 2.07 – 2.02 (m, 4H), 1.72 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H) ppm.

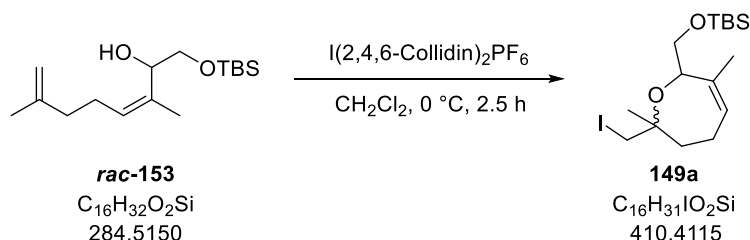
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 145.5, 133.8, 128.4, 110.3, 70.7, 65.7, 38.1, 26.0, 25.8, 22.6, 18.6, 18.5, -5.16, -5.21 ppm.

⁵² Ein Druck von 500 mbar bei 40 °C Wasserbadtemperatur sollte hierbei nicht unterschritten werden, da Aldehyd **180** flüchtig ist.

ESI-HRMS: m/z calc. für $C_{16}H_{32}O_2Si_2Na$ $[M+Na]^+$: 307.2069, gefunden: 307.2069.

$R_f = 0.24$ (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 10:1).

Oxepin 149a



Zu einer Lösung von Allylalkohol **rac-153** (0.10 g, 0.35 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (7.0 mL, 0.05 M) bei 0 °C wird Bis(2,4,6-trimethylpyridin)iod(I)-hexafluorophosphat (0.20 g, 0.39 mmol 1.5 Äq.) gegeben. Die orange Reaktionslösung wird für insgesamt 2.5 h bei 0 °C unter Lichtausschluss gerührt, wobei nach 1 h Bis(2,4,6-trimethylpyridin)iod(I)-hexafluorophosphat (0.20 g, 0.39 mmol, 1.5 Äq) nachgegeben wird. Es wird wässrige, gesättigte Natriumthiosulfat-Lösung (3 mL) zugegeben und mit Wasser (3 mL) und Dichlormethan (8 mL) verdünnt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether → Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 60:1) liefert Oxepin **149a** (0.10 g, 0.26 mmol, 75%, *dr* 1.4:1⁵³) als farbloses Öl.

Die analytischen Daten sind für eine 1.4:1-Mischung des Haupt- (mj.)- und Neben- (mn.)-isomeres angegeben:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.50 – 5.45 (m, 1H), 4.31 (bs, 1H, mj.), 4.20 (bs, 1H, mn.), 3.85 (dd, $J = 10.8, 3.9$ Hz, 1H, mn.), 3.81 – 3.74 (m, 1H), 3.64 (dd, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H, mj.), 3.40 – 3.35 (m, 2H, mn.), 3.31 (s, 2H, mj.), 2.48 – 2.38 (m, 1H, mn.), 2.38 – 2.27 (m, 1H, mj.), 2.04 – 1.86 (m, 3H), 1.68 (s, 3H, mn.), 1.65 (s, 3H, mj.), 1.38 (s, 3H, mj.), 1.35 (s, 3H, mn.), 0.90 (s, 9H, mj.), 0.89 (s, 9H, mn.), 0.08 (s, 6H) ppm.

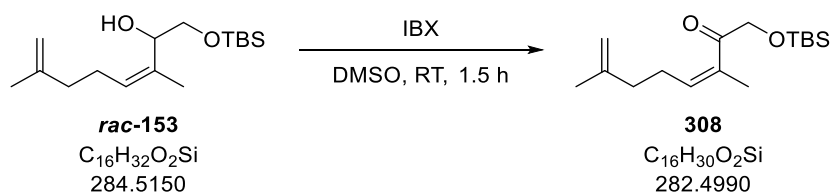
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 136.8 (mj.), 136.7 (mn.), 127.53 (mn.), 127.46 (mj.), 75.9 (mn.), 75.7 (mj.), 75.6 (mn.), 74.0 (mj.), 65.6 (mn.), 65.2 (mj.), 36.44 (mn.), 36.39 (mj.), 26.3 (mn.), 26.12 (mj.), 26.11 (mn.), 24.8 (mj.), 24.4 (mn.), 23.6 (mj.), 21.0 (mn.), 20.9 (mj.), 18.51 (mj.), 18.49 (mn.), 17.7 (mj.), 15.9 (mn.), -4.89 (mj.), -4.91 (mn.), -4.97 (mn.), -5.1 (mj.) ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $C_{16}H_{31}O_2SiIna$ $[M+Na]^+$: 433.1036, gefunden: 433.1040.

$R_f = 0.68$ (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 10:1).

⁵³ Auf dieser Stufe wurde nicht bestimmt, von welchem Diastereomer ein leichter Überschuss vorliegt.

Keton 308



Zu einer Lösung von Allylalkohol **rac-153** (0.10 g, 0.35 mmol, 1.0 Äq.) in Dimethylsulfoxid (2.3 mL, 0.15 M) wird 2-Iodoxybenzoesäure (0.30 g, 1.05 mmol, 3.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Methyl-*tert*-butylether (5 mL) verdünnt und vorsichtig wässrige, gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (3 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase mit Wasser (2 x 3 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 x 3 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 50:1) des Rückstandes liefert Keton **308** (84.7 mg, 0.30 mmol, 86%) als farbloses Öl.

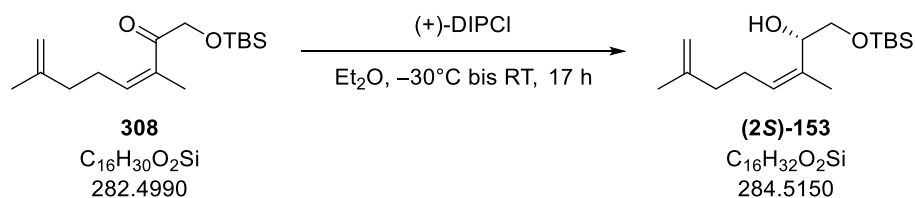
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 ⁵⁴): δ 5.69 (dq, $J = 7.2, 1.4$ Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 2.44 – 2.38 (m, 2H), 2.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.90 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.70 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 203.3, 145.0, 138.9, 133.5, 110.6, 69.2, 37.6, 27.8, 26.0, 22.5, 20.2, 18.6, –5.2 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{SiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: 305.1913, gefunden: 305.1913.

$R_f = 0.59$ (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 10:1).

(S)-Allylalkohol (2S)-153



(+)-*B*-Chlorodiisopinocampheylboran (96 mg, 0.30 mmol, 3.0 Äq.) wird in der Glovebox in ein Schlenkrohr eingewogen und anschließend in Diethylether (1.0 mL, 0.1 M) gelöst. Die Lösung wird auf –30 °C gekühlt und Keton **308** (28 mg, 0.10 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (2.6 mL, 0.04 M) über 5 min zugetropft. Das Kältebad wird entfernt und die Reaktion für 17 h gerührt. Wässrige

⁵⁴ Chloroform-*d*1 wurde zuvor durch basisches Aluminium-(III)-oxid filtriert, da beobachtet wurde, dass die trisubstituierte *Z*-Doppelbindung unter Säurekatalyse zur *E*-Doppelbindung isomerisieren kann.

Natriumhydroxid-Lösung (1 M, 2.0 mL) wird zugegeben und es wird mit Diethylether (2 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit wässriger, gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (2 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 30:1) des Rückstandes liefert (*S*)-Allylkohl (**(2S)-153**) (18 mg, 64 μmol, 65%, 88 %*ee*) als farbloses Öl.

Die analytischen Daten stimmen mit denen für Allylkohl *rac*-**153** überein.

$[\alpha]_D^{22} = +33$ (c 1, Chloroform).

Bestätigung der absoluten Stereochemie an C2 für Allylkohl (**(2S)-153**):

Um die erwartete Stereochemie des sekundären Alkohols an C2 zu bestätigen, wurden die (*S*)- und (*R*)-Mosher Ester **309** von Allylkohl (**(2S)-153**) synthetisiert. Die Analyse der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zeigt hierbei, dass der Alkohol die (*S*)-Konfiguration aufweist. Darüber hinaus wurde aus dem Diastereomerenverhältnis der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Mosher-Ester die Enantioselektivität der DIPC1-Reduktion bestimmt. Dabei wurde ein Enantiomerenverhältnis von 16.8:1 (entsprechend 89% *ee*) ermittelt.

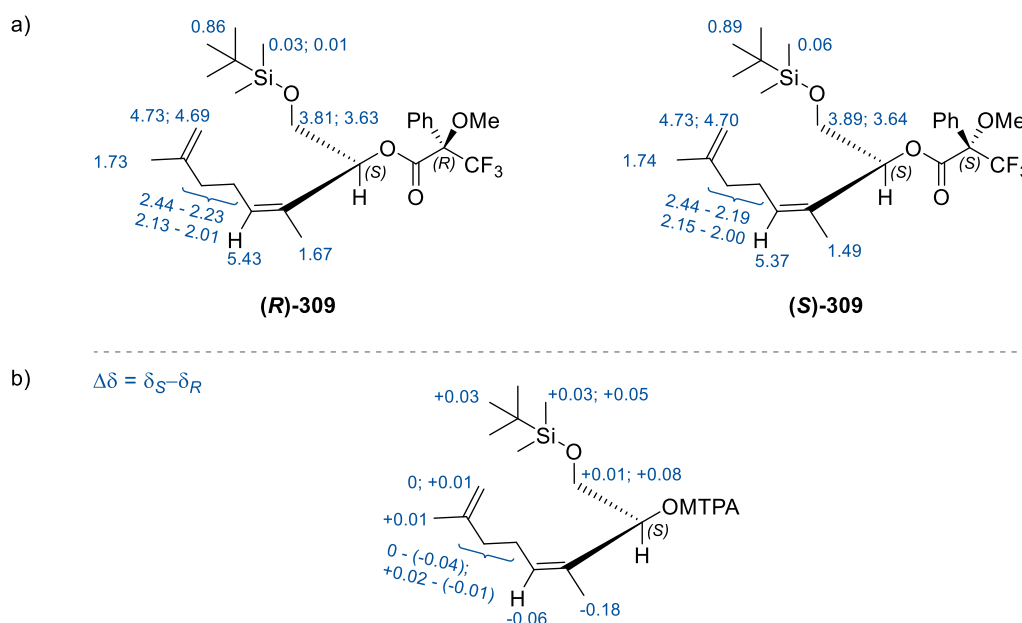
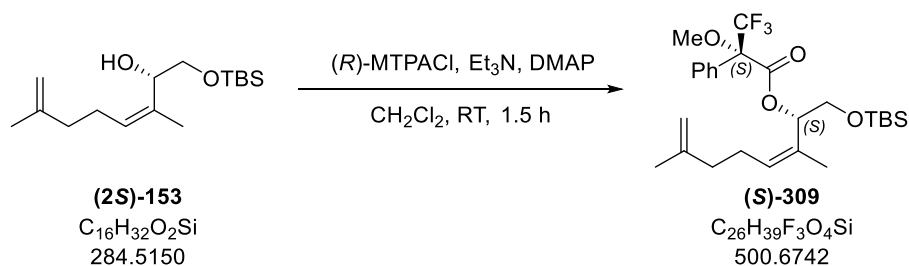
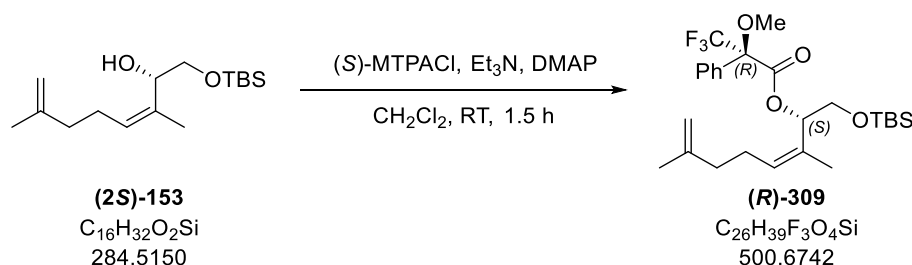


Abbildung 38: Analyse der Mosher Ester (*R*)-**309** und (*S*)-**309**: a) In blau sind die Verschiebungen der jeweiligen Protonen in ppm angegeben. b) In blau sind die Differenzen der Verschiebungen (wie oben beschrieben berechnet) angegeben.

(S)-Mosher-Ester (S)-309


Zu einer Lösung von Allylkohol **(2S)-153** (8.0 mg, 28.1 μmol , 1.0 Äq.) in Dichlormethan (1.4 mL, 0.02 M) werden nacheinander Triethylamin (31 μL , 23 mg, 0.23 mmol, 8.0 Äq.), 4-(Dimethylamino)pyridin (5.0 mg, 39.3 μmol , 1.4 Äq.) und *(R)*-(-)- α -Methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetylchlorid (21 μL , 28 mg, 0.11 mmol, 4.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Methyl-*tert*-butylether (3 mL) verdünnt. Die organische Phase wird nacheinander mit wässriger Natriumhydrogensulfat-Lösung (1 M, 2 mL), wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 M, 2 mL), wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographie Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 80:1) liefert *(S)*-Mosher-Ester **(S)-309** (9.0 mg, 18.0 μmol , 64%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.58 – 7.55 (m, 2H), 7.40 – 7.36 (m, 3H), 5.92 (dd, $J = 8.6, 3.9$ Hz, 1H), 5.37 (dt, $J = 7.1, 1.2$ Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.89 (dd, $J = 11.0, 8.6$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 1.0, 3.9$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 2.43 – 2.33 (m, 1H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.13 – 2.02 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.49 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H) ppm.

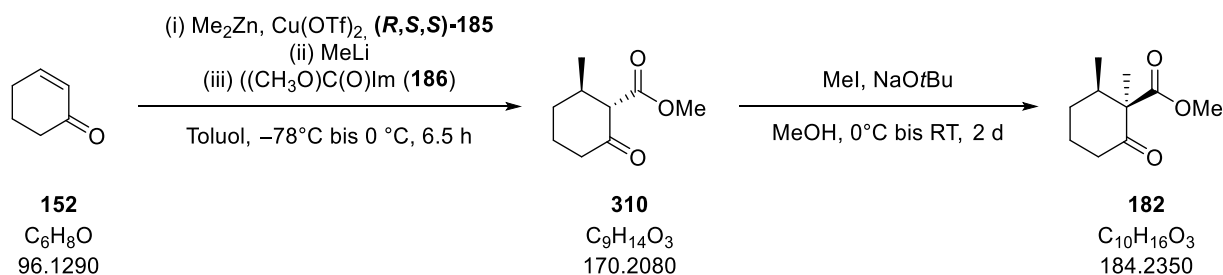
(R)-Mosher-Ester (R)-309


Zu einer Lösung von Allylkohol **(2S)-153** (8.0 mg, 28.1 μmol , 1.0 Äq.) in Dichlormethan (1.4 mL, 0.02 M) werden nacheinander Triethylamin (31 μL , 23 mg, 0.23 mmol, 8.0 Äq.), 4-(Dimethylamino)pyridin (5.0 mg, 39.3 μmol , 1.4 Äq.) und *(S)*-(+)- α -Methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetylchlorid (21 μL , 28 mg, 0.11 mmol, 4.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Methyl-*tert*-butylether (3 mL) verdünnt. Die organische Phase wird

nacheinander mit wässriger Natriumhydrogensulfat-Lösung (1 M, 2 mL), wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 M, 2 mL), wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographie Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 80:1) liefert (*R*)-Mosher-Ester (**R**)-**309** (8.0 mg, 16.0 μ mol, 57%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.53 – 7.51 (m, 2H), 7.40 – 7.36 (m, 3H), 5.96 (dd, $J = 7.8, 4.7$ Hz, 1H), 5.43 (dt, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.80 (dd, $J = 10.8, 7.8$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 10.8, 4.8$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 2.44 – 2.34 (m, 1H), 2.32 – 2.23 (m, 1H), 2.11 – 2.03 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.67 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H) ppm.

β -Ketoester **182**^[97]



Kupfer(II)-trifluormethansulfonat (55.0 mg, 0.15 mmol, 5 mol%) und Phosphoramidit-Ligand (*R,S,S*)-**185** (0.16 g, 0.30 mmol, 10 mol%) werden vorgelegt, in Toluol (41 mL, 0.7 M) gelöst und die Mischung für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Es wird auf 0°C gekühlt und nach 20 min wird 2-Cyclohexen-1-on (**152**) (3.0 mL, 2.98 g, 31.0 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Anschließend wird über 25 min Dimethylzink (1.2 M in Toluol, 28.0 mL, 33.5 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft, wobei eine leichte Gelbfärbung der Lösung auftritt. Nach 20 min⁵⁵ wird die Reaktionsmischung auf -78°C gekühlt und für 20 min gerührt. Methylithium (1.6 M in Diethylether, 21.0 mL, 33.5 mmol, 1.1 Äq.) wird über 10 min zugetropft. Nach 5 min wird eine Lösung von Heller-Sarpong-Reagenz **186** (4.89 g, 38.7 mmol, 1.3 Äq.) in Toluol (9.0 mL, 3.4 M) über 10 min zugetropft. Es wird für weitere 10 min bei -78°C gerührt und anschließend über 2 h auf -30°C ⁵⁶ aufwärmen gelassen. Dann wird über weitere 2 h auf 0°C aufwärmen gelassen. Bei 0°C wird vorsichtig eine wässrige Citronensäure-Lösung (10%, 8 mL) zugegeben und mit Wasser (40 mL) verdünnt. Es wird auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen, wobei sich eine violette Suspension bildet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige

⁵⁵ Umsatz des 2-Cyclohexen-1-ons (**152**) wird über DC kontrolliert.

⁵⁶ Bei ca. -40°C wird teilweise die Bildung eines Gelees beobachtet, der sich kurzzeitig schlecht rühren lässt, sich jedoch nach kurzer Zeit wieder löst.

Phase wird mit Diethylether (2 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (25 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Der erhaltene Rückstand⁵⁷ wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Der zuvor erhaltene Rückstand wird in Methanol (60 mL, 0.5 M) aufgenommen und auf 0 °C gekühlt. Es werden nacheinander Methyljodid (9.5 mL, 22.0 g, 0.16 mol, 5.0 Äq.) und Natrium-*tert*-butoxid (5.96 g, 62.0 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 2 d bei Raumtemperatur gerührt und dabei zunächst im Kühlbad aufwärmen gelassen. Es wird vorsichtig wässrige Citronensäure (10%, 0.12 L) zugegeben und mit Diethylether (0.20 L) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 0.15 L) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (0.10 L) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 20:1) des Rückstandes liefert β -Ketoester **182** (3.51 g, 19.1 mmol, 61% über zwei Stufen, *dr* > 20:1) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.66 (s, 3H), 2.75 – 2.66 (m, 1H), 2.43 – 2.38 (m, 1H), 2.04 – 1.96 (m, 1H), 1.93 – 1.82 (m, 1H), 1.69 – 1.56 (m, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 208.4, 171.9, 60.9, 52.0, 43.9, 39.9, 30.2, 25.5, 18.8, 17.1 ppm.

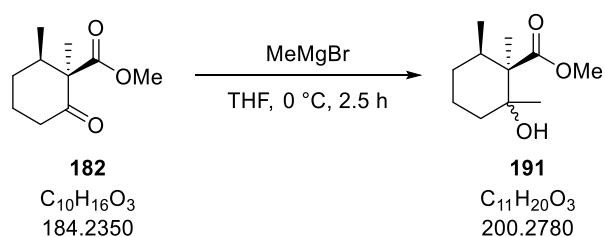
ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₁₀H₁₇O₃ [M+H]⁺: 185.1178, gefunden: 185.1182.

R_f = 0.26 (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 10:1).

[α]_D²⁰ = -101 (c 1, Dichlormethan).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[97,98]

Alkohol 191



Zu einer Lösung von β -Ketoester **182** (3.51 g, 19.1 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (95 mL, 0.2 M) bei 0 °C wird über 5 min Methylmagnesiumbromid (3.0 M, 8.5 mL, 24.8 mmol, 1.3 Äq.) gegeben. Nach 1.5 h bei 0 °C wird erneut Methylmagnesiumbromid (3.0 M, 3.2 mL, 9.53 mmol, 0.5 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wird für eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt. Wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (20 mL) wird zugegeben, es wird mit Wasser (20 mL) und

⁵⁷ Toluol-Reste müssen nicht vollständig entfernt werden.

Methyl-*tert*-butylether (20 mL) verdünnt, auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 20:1 → 10:1 → 3:1) des Rückstades liefert Alkohol **191** (3.25 g, 16.2 mmol, 85%, *dr* 16:1) als farbloses Öl.

Die analytischen Daten sind für das Hauptdiastereomer angegeben:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.69 (s, 3H), 3.30 (bs, 1H), 1.96 – 1.90 (m, 1H), 1.80 – 1.66 (m, 2H), 1.59 – 1.33 (m, 4H), 1.26 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

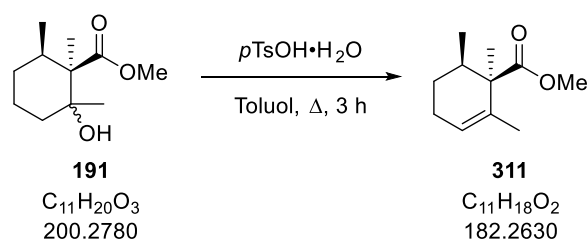
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 177.4, 74.1, 54.0, 51.5, 39.2, 37.3, 29.5, 25.5, 20.6, 20.2, 18.1 ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₁₁H₂₀O₃Na [M+Na]⁺: 223.1310, gefunden: 223.1309.

R_f = 0.32 (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 3:1).

[α]_D²⁰ = -5.00 (c 1, Chloroform).

Olefin **311**



Zu einer Lösung von Alkohol **191** (3.20 g, 16.0 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (80 mL, 0.2 M) wird unter Luftatmosphäre *para*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (1.52 g, 7.98 mmol, 0.5 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Es wird auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, mit Diethylether (80 mL) verdünnt und wässrige, gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (30 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert.⁵⁸ Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether → Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 30:1) des Rückstandes liefert Olefin **311** (2.69 g, 14.8 mmol, 92%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.61 – 5.56 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.11 – 1.95 (m, 2H), 1.74 – 1.64 (m, 1H), 1.62 – 1.55 (m, 4H), 1.52 – 1.46 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 175.8, 135.2, 124.8, 51.7, 50.7, 39.3, 27.3, 25.0, 22.5, 20.4, 17.5 ppm.

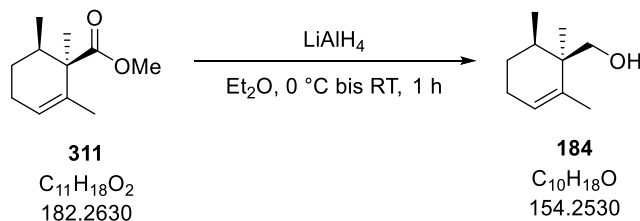
⁵⁸ Toluol-Reste können über die Säule abgetrennt werden.

ESI-HRMS: m/z calc. für $C_{11}H_{18}O_2Na$ $[M+Na]^+$: 205.1204, gefunden: 205.1201.

$R_f = 0.43$ (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 10:1).

$[\alpha]_D^{20} = +207$ (c 1, Chloroform).

Alkohol 184



Zu einer Lösung von Lithiumaluminiumhydrid (4.0 M in Diethylether, 7.5 mL, 29.2 mmol, 2.0 Äq.) in Diethylether (75 mL, 0.2 M) bei 0 °C wird über 10 min Ester **311** (2.67 g, 14.6 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (10 mL, 1.5 M) getropft. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktionslösung wird für 1 h gerührt. Es wird auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise (!) Wasser (2.6 mL) und wässrige Natriumhydroxid-Lösung (2 M, 1.3 mL) zugegeben. Das Kühlbad wird entfernt, es wird 1 h gerührt und anschließend Natriumsulfat zugegeben. Der weiße Feststoff wird nach 15 min abfiltriert (Diethylether) und das Filtrat *in vacuo* konzentriert⁵⁹. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan: Diethylether = 3:1) des Rückstandes liefert Alkohol **184** (2.22 g, 14.4 mmol, 98 %) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.69 – 5.65 (m, 1H), 3.57 – 3.44 (m, 2H), 2.02 – 2.03 – 1.98 (m, 2H), 1.75 – 1.64 (m, 4H), 1.60 – 1.51 (m, 2H), 1.20 – 1.16 (m, 1H), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.95 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 135.9, 127.1, 65.5, 42.1, 37.7, 28.1, 24.7, 21.8, 19.1, 16.4 ppm.

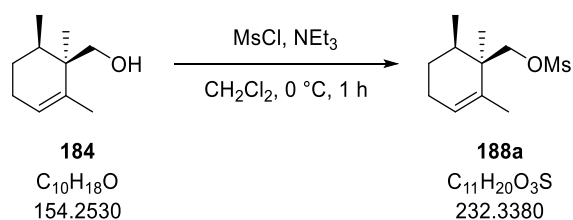
MS (EI): m/z 154 (11), 123 (100), 81 (57), 55 (16).

$R_f = 0.39$ (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 3:1).

$[\alpha]_D^{20} = +67.0$ (c 1, Chloroform).

⁵⁹ Der erhaltene Alkohol **184** ist auch vor der Säule schon sauber genug für viele weitere Transformationen. Um letzte Verunreinigungen zu entfernen, wurde jedoch eine kurze Filtersäule durchgeführt.

Mesylat 188a



Zu einer Lösung von Alkohol **184** (0.10 g, 0.65 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (1.3 mL, 0.5 M) bei 0 °C werden tropfenweise Triethylamin (0.27 mL, 0.20 g, 1.95 mmol, 3.0 Äq.) und Methansulfonylchlorid (75 µL, 0.11 g, 0.98 mmol, 1.5 Äq.) gegeben. Es wird 1 h bei 0 °C gerührt und anschließend wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (1 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 3:1) des Rückstandes liefert Mesylat **188a** (0.15 g, 0.63 mmol, 97%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.55 – 5.53 (m, 1H), 4.16 – 4.09 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.02 – 1.96 (m, 2H), 1.71 – 1.46 (m, 6H), 1.10 (s, 3H), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm.

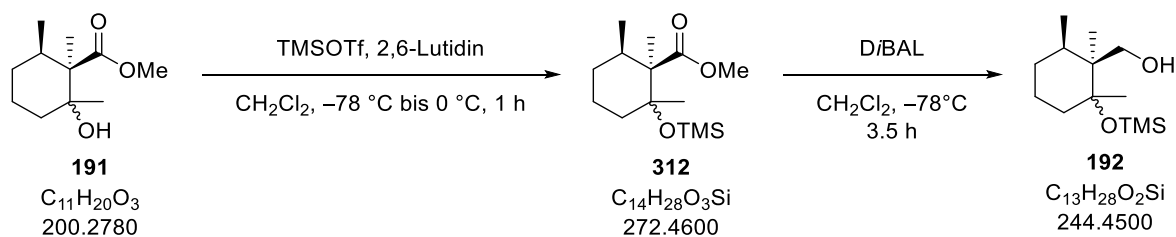
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 134.7, 126.2, 72.5, 40.5, 37.4, 37.1, 27.1, 24.0, 22.1, 19.4, 16.0 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 255.1031, gefunden: 255.1032.

$R_f = 0.45$ (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 3:1).

$[\alpha]_D^{20} = +55.0$ (c 1, Chloroform).

Alkohol 192



Zu einer Lösung von Alkohol **191** (0.10 g, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (5.0 mL, 0.1 M) bei –78 °C werden nacheinander 2,6-Lutidin (0.17 mL, 0.16 g, 1.50 mmol, 3.0 Äq.) und Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (0.14 mL, 0.17 g, 0.75 mmol, 1.5 Äq.) getropft. Es wird 1 h bei 0 °C gerührt und anschließend wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (2 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (5 mL)

gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether 30:1) liefert TMS-Ether **312** als farbloses Öl, welcher ohne weitere Charakterisierung umgesetzt wird.

Zu einer Lösung von TMS-Ether **312** (0.13 g, 0.49 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (2.5 mL, 0.2 M) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird tropfenweise Diisobutylaluminumhydrid (1.0 M in Dichlormethan, 1.0 mL, 0.98 mmol, 2.0 Äq.) gegeben. Nach 1 h und nach 3 h wird jeweils weiteres Diisobutylaluminumhydrid (1.0 M in Dichlormethan, 0.5 mL, 0.49 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Es wird noch 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend mit Methyl-*tert*-butylether (3 mL) verdünnt und die Reaktionslösung auf wässrige, gesättigte Kaliumnatriumtartrat-Lösung (5 mL) gegeben. Es wird 1 h stark gerührt, bis eine Phasentrennung erkennbar ist. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 5:1) des Rückstandes liefert Alkohol **192** (0.12 g, 0.48 mmol, 96% über zwei Stufen) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.21 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.40 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.10 – 2.02 (m, 1H), 1.67 – 1.61 (m, 3H), 1.58 – 1.48 (m, 1H), 1.40 – 1.27 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.16 (s, 9H) ppm.

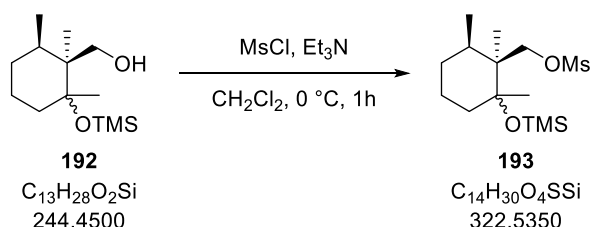
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 83.1, 64.8, 43.8, 38.5, 37.8, 30.0, 23.4, 23.2, 18.2, 16.3, 2.8 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 267.1756, gefunden: 267.1756.

$R_f = 0.50$ (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 3:1).

$[\alpha]_D^{20} = -16.0$ (c 1, Chloroform).

Mesylat **193**



Zu einer Lösung von Alkohol **192** (25.0 mg, 0.10 mmol, 1.0 äq.) in Dichlormethan (1.0 mL, 0.1 M) werden bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ nacheinander Triethylamin (43 μL , 31.4 mg, 0.31 mmol, 3.0 Äq.) und Methansulfonsäurechlorid (12 μL , 17.2 mg, 0.15 mmol, 1.5 Äq.) gegeben und die Mischung für 1 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Es wird wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (1 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (3 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit

Dichlormethan (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan: Diethylether = 4:1) des Rückstandes liefert Mesylat **193** (25.8 mg, 80.0 μ mol, 78%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.43 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 1.72 – 1.49 (m, 5H), 1.43 – 1.32 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.11 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 78.0, 72.4, 44.5, 37.9, 37.3, 37.0, 30.0, 27.1, 25.1, 18.3, 17.1, 2.7 ppm.

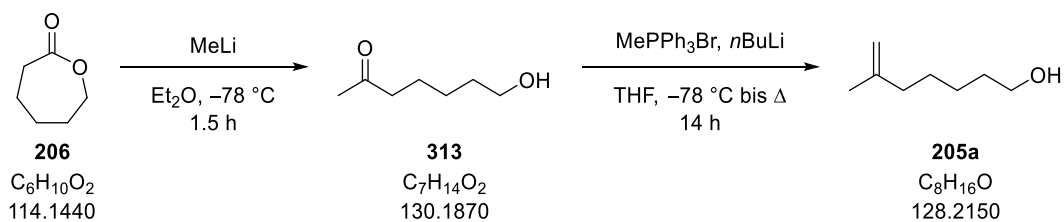
ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 345.1532, gefunden: 345.1534.

$R_f = 0.40$ (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 3:1).

$[\alpha]_D^{20} = +16.0$ (c 1, Methanol).

4.4.2.3 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.4.2.3

Alkohol **205a**^[133]



Zu einer Lösung von ϵ -Caprolacton (**206**) (1.0 mL, 1.03 g, 9.02 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (23.0 mL, 0.4 M) bei -78°C wird über 20 min Methylolithium (1.6 M in Diethylether, 6.2 mL, 9.92 mmol, 1.1 Äq.) getropft. Die Reaktionsmischung wird für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wird wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (7 mL) zugegeben und auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 15 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan: Diethylether = 1:4) des Rückstandes liefert Keton **313** (1.01 g, 7.78 mmol, 86%) als farbloses Öl, welches ohne weitere Charakterisierung umgesetzt wird.

Zu einer Suspension von Methyltriphosponiumbromid (8.10 g, 22.7 mmol, 3.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (38.0 mL, 0.2 M) bei -78°C wird über 5 min *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 9.0 mL, 22.7 mmol, 3.0 Äq.) getropft, das Kühlbad entfernt und für 45 min gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf 0°C gekühlt und Keton **313** (0.99 g, 7.57 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (9.5 mL, 0.8 M) über 5 min zugetropft. Die Reaktionsmischung wird für 13 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Es wird auf 0°C gekühlt, mit Diethylether (40 mL) verdünnt und wässrige, gesättigte Natriumchlorid-Lösung (10 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und

die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan: Diethylether = 2:1) des Rückstandes liefert Alkohol **205a** (0.94 g, 7.37 mmol, 97%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.69 – 4.68 (m, 1H), 4.66 – 4.65 (m, 1H), 3.63 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.01 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.61 – 1.54 (m, 3H), 1.49 - 1.42 (m, 2H), 1.38 – 1.30 (m, 2H) ppm.

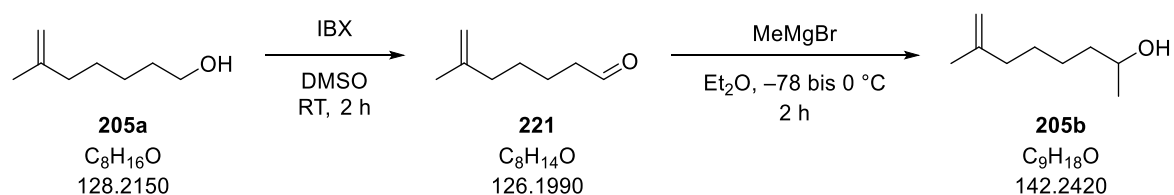
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 146.1, 109.9, 63.0, 37.8, 32.8, 27.5, 25.5, 22.5 ppm.

MS (EI): *m/z* 56 (75), 82 (100), 110 (8), 128 (3).

R_f = 0.15 (Pentan: Diethylether = 2:1).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[133,172]

Alkohol 205b



2-Iodoxybenzoesäure (2.62 g, 9.36 mmol, 3.0 Äq.) wird unter Luftatmosphäre zu einer Lösung von Alkohol **205b** (0.40 g, 3.12 mmol, 1.0 Äq.) in Dimethylsulfoxid (20 mL, 0.15 M) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Diethylether (40 mL) verdünnt. Es wird vorsichtig wässrige, gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser (2 x 20 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 x 20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo*⁶⁰ konzentriert. Der erhaltene Aldehyd **221** wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Methylmagnesiumbromid (3 M in Diethylether, 1.2 mL, 3.43 mmol, 1.1 Äq.) wird bei -78 °C über 5 min zu einer Lösung von Aldehyd **221** (3.12 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (15.0 mL, 0.26 M) getropft und für 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird das Kühlbad gegen ein Eisbad getauscht und für 30 min weitergerührt. Es wird mit Diethylether (10 mL) verdünnt und wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (5 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo*

⁶⁰ Der erhaltene Aldehyd ist flüchtig, weshalb am Rotationsverdampfer nicht unterhalb von 500 mbar (bei 40 °C Wasserbadtemperatur) gearbeitet wurde.

konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan: Diethylether = 2:1) des Rückstandes liefert Alkohol **205b** (0.38 g, 2.68 mmol, 86% über 2 Stufen) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.69 – 4.68 (m, 1H), 4.66 – 4.65 (m, 1H), 3.81 – 3.75 (m, 2H), 2.01 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.49 – 1.36 (m, 5H), 1.35 – 1.26 (m, 1H), 1.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H) ppm.

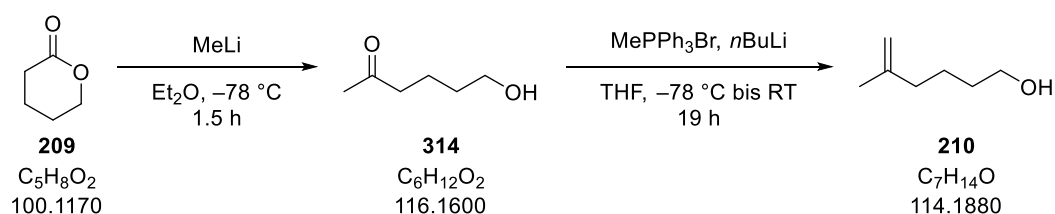
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 146.1, 109.9, 68.2, 39.3, 37.9, 27.7, 25.5, 23.6, 22.5 ppm.

MS (EI): m/z 45 (71), 82 (100), 109 (26), 142 (3).

$R_f = 0.29$ (Petrolether: Ethylacetat = 4:1).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[134]

Alkohol **210**



Zu einer Lösung von δ -Valerolaton (**209**) (0.5 mL, 0.53 g; 5.29 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (13.0 mL, 0.4 M) bei -78°C wird über 20 min Methylolithium (1.6 M in Diethylether, 3.6 mL, 5.82 mmol, 1.1 Äq.) getropft. Die Reaktionsmischung wird für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wird wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (5 mL) zugegeben, auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen und mit Natriumchlorid gesättigt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 5 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan: Diethylether = 1:3 \rightarrow 1:4) des Rückstandes liefert Keton **314** (0.31 g, 2.63 mmol, 50%) als farbloses Öl, welches ohne Charakterisierung weiter umgesetzt wird.

Zu einer Suspension von Methyltriphosponiumbromid (2.82 g, 7.89 mmol, 3.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (13.0 mL, 0.2 M) bei -78°C wird über 5 min *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 3.1 mL, 7.89 mmol, 3.0 Äq.) getropft, das Kühlbad entfernt und für 1.5 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf 0°C gekühlt und Keton **314** (0.31 g, 2.63 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (3.0 mL, 0.8 M) über 5 min zugetropft. Die Reaktionsmischung wird für 17.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird auf 0°C gekühlt, mit Diethylether (20 mL) verdünnt und wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (5 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo*

konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan: Diethylether = 2:1) des Rückstandes liefert Alkohol **210** (0.20 g, 1.73 mmol, 66%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.70 - 4.69 (m, 1H), 4.67 - 4.66 (m, 1H), 3.64 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.60 - 1.47 (m, 5H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 145.9, 110.1, 62.9, 37.6, 32.5, 23.8, 22.4 ppm.

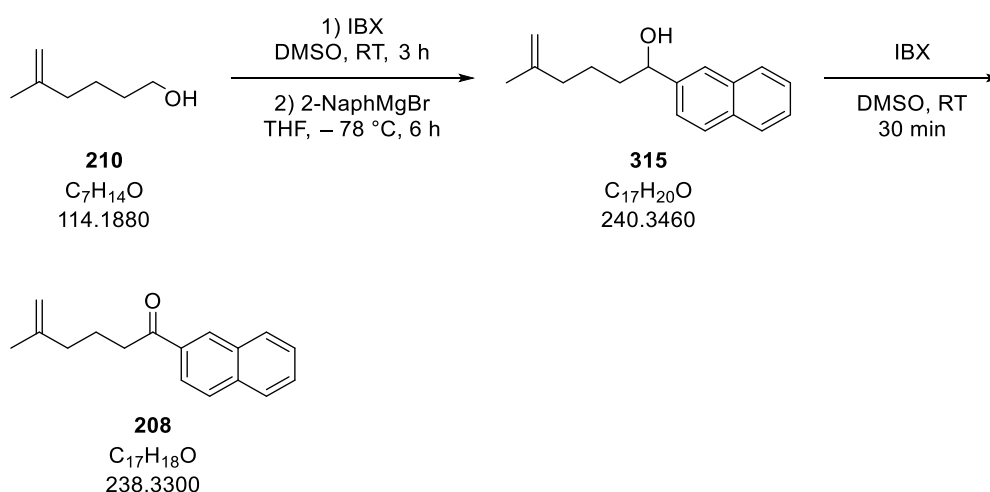
EI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 114.1045, gefunden: 114.1045.

$R_f = 0.42$ (Pentan:Diethylether = 1:1).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[173]

Keton 208

Nach dieser Vorschrift wurde Keton **208** als Vergleichssubstanz synthetisiert.



2-Iodoxybenzoesäure (0.74 g, 2.63 mmol, 3.0 Äq.) wird unter Luftatmosphäre zu einer Lösung von Alkohol **210** (0.10 g, 0.88 mmol, 1.0 Äq.) in Dimethylsulfoxid (5.8 mL, 0.15 M) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 3 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Diethylether (10 mL) verdünnt. Es wird vorsichtig wässrige, gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser (2 x 5 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 x 5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo*⁶¹ konzentriert. Der erhaltene Aldehyd **316** wird ohne weitere Charakterisierung in die nächste Stufe eingesetzt.

Naphthylmagnesiumbromid (0.5 M in Tetrahydrofuran, 2.6 mL, 1.32 mmol, 1.5 Äq.) wird bei -78 °C zu einer Lösung von Aldehyd **316** (0.88 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (3.0 mL, 0.3 M) getropft. Die Reaktionslösung wird für 5 h bei -78 °C und für 45 min bei 0 °C gerührt. Es wird wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (2 mL) zugegeben und mit Diethylether (5 mL) verdünnt. Die Phasen

⁶¹ Der erhaltene Aldehyd ist flüchtig, weshalb am Rotationsverdampfer nicht unterhalb von 500 mbar (bei 40 °C Wasserbadtemperatur) gearbeitet wurde.

werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (2 x 3 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 15:1) des Rückstandes liefert Alkohol **315** (0.11 g, 0.44 mmol, 50%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.85 – 7.78 (m, 4H), 7.51 – 7.44 (m, 3H), 4.86 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 2.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.98 (bs, 1H), 1.93 - 1.76 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.66 – 1.57 (m, 1H), 1.51 – 1.40 (m, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 145.7, 142.3, 133.4, 133.1, 128.4, 128.1, 127.8, 126.3, 125.9, 124.7, 124.2, 110.3, 74.8, 38.6, 37.7, 23.8, 24.4 ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₁₇H₂₀ONa [M+Na]⁺: 263.1412, gefunden: 264.1215.

R_f = 0.26 (Petrolether:Essigsäureethylester = 10:1).

2-Iodoxybenzoesäure (63.0 mg, 0.23 mmol, 3.0 Äq.) wird unter Luftatmosphäre zu einer Lösung von Alkohol **315** (18.0 mg, 75.0 μmol, 1.0 Äq.) in Dimethylsulfoxid (0.5 mL, 0.15 M) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 30 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Diethylether (2 mL) verdünnt. Es wird vorsichtig wässrige, gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser (2 x 1 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 x 1 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 60:1) des Rückstandes liefert Keton **208** (7.0 mg, 30.2 μmol, 40%) als weißen amorphen Feststoff.

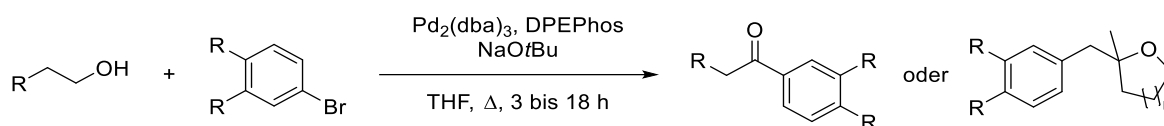
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.47 (m, 1H), 8.05 – 8.02 (m, 1H), 7.98 – 7.96 (m, 1H), 7.91 – 7.87 (m, 2H), 7.62 – 7.53 (m, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.00 – 1.92 (m, 2H), 1.76 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 200.4, 145.3, 135.7, 134.6, 132.7, 129.72, 129.67, 128.54, 128.48, 127.9, 126.9, 124.1, 110.8, 38.0, 37.4, 22.4, 22.2 ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₁₇H₁₈ONa [M+Na]⁺: 261.1255, gefunden: 261.1255.

R_f = 0.53 (Petrolether:Essigsäureethylester = 5:1).

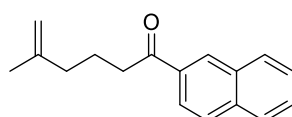
Allgemeine Vorschrift für die Palladium-katalysierte Kupplung zwischen Alkoholen und Arylbromiden



Pd₂(dba)₃ (1.1 mg, 1.17 μmol, 1 mol%), DPEPhos (1.3 mg, 2.34 μmol, 2 mol%), NaOtBu (23 mg, 0.23 mmol, 2.0 Äq.) und das jeweilige Arylbromid (0.24 mmol, 2.0 Äq.) werden im Reaktionsgefäß vorgelegt.⁶² Zu den Feststoffen wird der entsprechende Alkohol (0.12 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran⁶³ (0.95 mL) gegeben. Die Lösung färbt sich zunächst rot, die Farbe verändert sich nach einigen Minuten zu orange/gelb. Der Schlenkfinger wird mit einem Stopfen verschlossen und die Reaktionsmischung auf 85 °C aufgewärmt. Bei dieser Temperatur wird die Reaktionsmischung für 3 – 18 h gerührt, wobei die zunächst klare Lösung trüb wird. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Methyl-*tert*-butylether (2 mL) verdünnt und wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (1 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3 x 1 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung liefert die jeweiligen Produkte.

Es sind im Folgenden nur die Ketone bzw. Cyclisierungsprodukte angegeben, keine Nebenprodukte. Zudem sind in diesem Teil nur die Ausbeuten und analytischen Daten für Produkte angegeben, welche sauber erhalten werden konnten. Weitere erhaltene Produkte können Tabelle 10 und Tabelle 11 entnommen werden.

Keton 208



208
C₁₇H₁₈O
238.3300

Keton **208** (16.0 mg, 67.0 μmol, 57%) wurde nach Umsetzen von Alkohol **205a** (15.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 Äq.) mit 2-Bromnaphthalin (**200**) (48 mg, 0.24 mmol, 2.0 Äq.) nach der allgemeinen Vorschrift

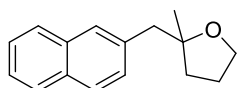
⁶² Um eine sauerstofffreie Atmosphäre zu haben, wird das Reaktionsgefäß nach Zugabe der Feststoffe nochmals in drei Zyklen evakuiert und mit Argon geflutet.

⁶³ THF wird zuvor in einem ausgeheizten und mit Argon gespülten Kolben mittels der *freeze-pump-thaw*-Technik (ftp) entgast.

erhalten. Als Eluent für die säulenchromatographische Reinigung diente: Petrolether → Petrolether: Essigsäureethylester = 60:1.

Die analytischen Daten für Keton **208** gleichen denen der zuvor beschriebenen Reaktionssequenz ausgehend von Alkohol **210**.

Tetrahydrofuran **214**



214

C₁₆H₁₈O
226.3190

Tetrahydrofuran **214** (15.2 mg, 67.0 μmol, 57%) wurde nach Umsetzen von Alkohol **213** (12.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 Äq.) mit 2-Bromnaphthalin (**200**) (48.0 mg, 0.24 mmol, 2.0 Äq.) nach der allgemeinen Vorschrift erhalten. Als Eluent für die säulenchromatographische Reinigung diente: Petrolether: Essigsäureethylester = 60:1.

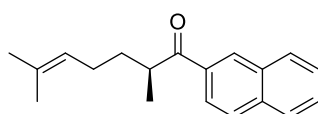
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.83 – 7.67 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 3H), 3.90 – 3.85 (m, 1H), 3.82 – 3.76 (m, 1H), 3.01 – 2.93 (m, 2H), 1.95 – 1.85 (m, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 1.68 – 1.61 (m, 1H), 1.24 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 136.4, 133.5, 132.2, 129.3, 128.8, 127.70, 127.65, 127.4, 125.8, 125.3, 83.2, 67.6, 47.2, 36.4, 26.7, 26.2 ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₁₆H₁₈ONa [M+Na]⁺: 249.1255, gefunden: 249.1255.

R_f = 0.47 (Petrolether: Essigsäureethylester = 5:1).

Keton **223**



219

C₁₉H₂₂O
266.3840

Keton **223** (<4.3 mg, <16.0 μmol, <14%) wurde nach Umsetzen von (*S*)-Citronellol (**219**) (18.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 Äq.) mit 2-Bromnaphthalin (**200**) (48.0 mg, 0.24 mmol, 2.0 Äq.) nach der allgemeinen Vorschrift erhalten. Die Reinigung erfolgte mithilfe einer präparativen Dünnschichtchromatographie (Petrolether: Essigsäureethylester: Aceton = 10:1:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.45 (s, 1H), 8.04 – 8.01 (m, 1H), 7.97 – 7.95 (m, 1H), 7.91 – 7.87 (m, 2H), 7.63 – 7.51 (m, 2H), 5.15 – 5.09 (m, 1H), 3.70 – 3.62 (m, 1H), 2.09 – 2.02 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.64 – 1.53 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

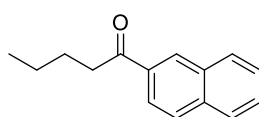
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 204.6, 135.6, 134.2, 132.7, 132.5, 129.8, 129.7, 128.5, 128.4, 127.9, 126.8, 124.4, 124.1, 40.1, 34.0, 26.0, 25.9, 17.8, 17.5 ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₁₉H₂₂ONa [M+Na]⁺: 289.1568, gefunden: 289.1564.

R_f = 0.31 (Petrolether: Essigsäureethylester = 10:1).

[α]_D²⁰ = -89.6 (c 0.5, Chloroform).

Keton 222



222
C₁₅H₁₆O
212.2920

Keton **222** (5.3 mg, 25.0 μmol, 21%) wurde nach Umsetzen von 1-Hexanol (**218**) (12.0 mg, 0.12 μmol, 1.0 Äq.) mit 2-Bromnaphthalin (**200**) (48.0 mg, 0.24 mmol, 2.0 Äq.) nach der allgemeinen Vorschrift erhalten. Die Reinigung erfolgte mithilfe einer präoperativen Dünnschichtchromatographie (Petrolether: Essigsäureethylester: Aceton = 10:1:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.47 (s, 1H), 8.05 – 8.02 (m, 1H), 7.98 – 7.96 (m, 1H), 7.91 – 7.87 (m, 2H), 7.62 – 7.53 (m, 2H), 3.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.82 – 1.75 (m, 2H), 1.51 – 1.41 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

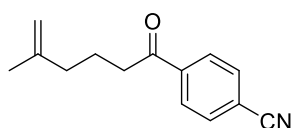
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 200.7, 135.7, 134.6, 132.7, 129.8, 129.7, 128.54, 128.47, 127.9, 126.9, 124.1, 38.6, 26.8, 22.7, 14.1 ppm.

EI-HRMS: *m/z* calc. für C₁₅H₁₆O [M]⁺: 212.1201, gefunden: 212.1202.

R_f = 0.34 (Petrolether: Essigsäureethylester = 10:1).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[174]

Keton 230



230
C₁₄H₁₅NO
213.2800

Keton **230** (3.3 mg, 15.5 μmol, 13%) wurde nach Umsetzen von Alkohol **205a** (15.0 mg, 0.12 mmol,

1.0 Äq.) mit 4-Bromobenzonitril (**228**) (42.6 mg, 0.23 mmol, 2.0 Äq.) erhalten. Als Eluent für die säulenchromatographische Reinigung diente: Petrolether → Petrolether: Essigsäure-ethylester = 60:1 → 30:1.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.04 – 8.02 (m, 2H), 7.78 – 7.76 (2H), 4.75 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.12 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.94 – 1.87 (m, 2H), 1.73 (s, 3H) ppm.

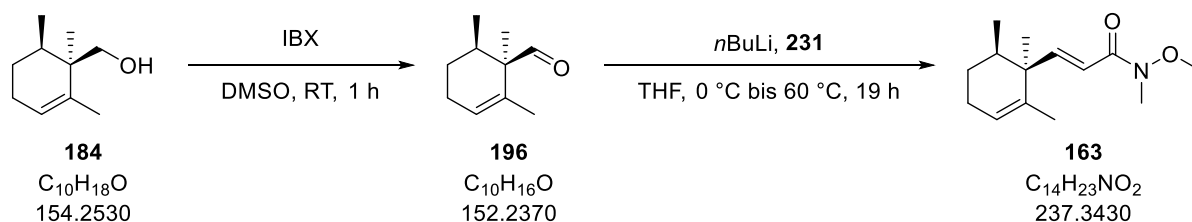
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 198.9, 144.9, 140.1, 132.6, 128.6, 118.1, 116.4, 111.1, 38.2, 37.1, 22.3, 21.6 ppm.

ESI-HRMS: nicht gefunden.

R_f = 0.35 (Petrolether: Essigsäureethylester = 5:1).

4.4.3 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.4.3

Weinreb-Amid **163**



Zu einer Lösung von Alkohol **184** (1.03 g, 6.70 mmol, 1.0 Äq.) in Dimethylsulfoxid (45 mL, 0.2 M) wird 2-Iodoxybenzoesäure (4.69 g, 16.8 mmol, 2.5 Äq.) gegeben und die Mischung bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Es wird mit Diethylether (50 mL) verdünnt und vorsichtig wässrige gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15 mL) zugegeben. Nach 10 min werden die Phasen getrennt und die organische Phase mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 x 40 mL) und Wasser (2 x 40 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Der erhaltene Aldehyd **196** wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Zu einer Lösung von Phosphonat **231** (2.40 g, 10.1 mmol, 1.5 Äq.) in Tetrahydrofuran (17.0 mL, 0.4 M) wird bei 0 °C *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 4.0 mL, 10.1 mmol, 1.5 Äq.) getropft. Das Kühlbad wird entfernt und es wird 1 h gerührt. Aldehyd **196** in Tetrahydrofuran (13.0 mL, 0.5 M) wird zugegeben, das Reaktionsgefäß mit einem Stopfen verschlossen und auf 60 °C erwärmt. Bei dieser Temperatur wird für 18 h gerührt, wobei sich die Reaktionsmischung orange färbt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (10 mL) zugegeben und mit Methyl-*tert*-Butylether (10 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-Butylether (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether:

Methyl-*tert*-Butylether = 2:1) des Rückstandes liefert Weinreb-Amid **163** (1.28 g, 5.38 mmol, 80% über zwei Stufen) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.86 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.54 (bs, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.06 – 1.97 (m, 2H), 1.65 – 1.52 (m, 1H), 1.55 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.48 – 1.39 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 0.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm.

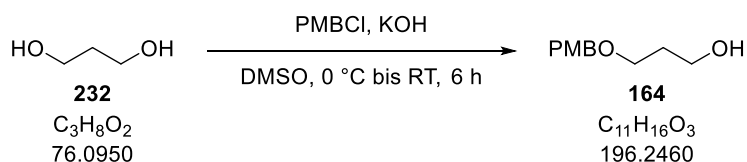
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 167.1, 151.5, 136.7, 125.0, 118.7, 71.8, 44.6, 40.1, 32.5, 27.2, 25.6, 22.4, 19.8, 17.1 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 238.1807, gefunden: 238.1808.

$R_f = 0.14$ (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 3:1).

$[\alpha]_D^{20} = +247$ (c 1, Chloroform).

PMB-Ether **164**^[139]



Zu einer Lösung von 1,3-Propandiol (**232**) (10.5 mL, 10.8 g, 0.14 mol, 2.0 Äq.) in Dimethylsulfoxid (47 mL, 1.5 M) wird bei 0 °C Kaliumhydroxid⁶⁴ (7.95 g, 0.14 mol, 2.0 Äq.; in 3 Portionen) zugegeben. Es wird für 30 min bei 0 °C gerührt, das Kühlbad entfernt und eine weitere Stunde gerührt. Es wird erneut auf 0 °C gekühlt, *para*-Methoxybenzylchlorid (9.5 mL, 11.1 g, 70.8 mmol, 1.0 Äq.) langsam zugegeben, das Eisbad entfernt und für 4 h gerührt. Nach erneuter Kühlung auf 0 °C wird mit Methyl-*tert*-Butylether (30 mL) verdünnt und vorsichtig wässrige Salzsäure (6 M, 29 mL) zugegeben. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur werden die Phasen getrennt und die organische Phase wird mit Wasser (40 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 x 40 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 5:2 → 3:2) des Rückstandes liefert PMB-Ether **164** (7.58 g, 38.6 mmol, 51%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.27 – 7.23 (m, 2H), 6.90 – 6.86 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.63 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.37 (bs, 1H), 1.85 (p, $J = 5.6$ Hz, 2H) ppm.

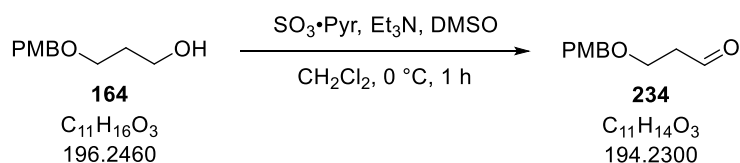
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 159.4, 130.3, 129.4, 114.0, 73.0, 69.2, 62.1, 55.4, 32.2 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 219.0997, gefunden: 219.0995.

$R_f = 0.15$ (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 1:1).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[139]

⁶⁴ Zuvor in der Glovebox gemörsert.

Aldehyd 234^[175]


Zu einer Lösung von Alkohol **164** (7.09 g, 36.1 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (18.0 mL, 2.0 M) bei 0 °C werden nacheinander Triethylamin (26.0 mL, 1.4 M), Dimethylsulfoxid (18.0 mL, 2.0 M) und Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (17.3 g, 0.11 mol, 3.0 Äq.) gegeben und die erhaltene Mischung für 1 h bei 0 °C gerührt. Es werden Phosphat-Puffer (pH = 7, 10 mL) und Methyl-*tert*-Butylether (30 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-Butylether (2 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger Kaliumhydrogensulfat-Lösung (1 M, 20 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 2:1) des Rückstandes liefert Aldehyd **234** (5.74 g, 29.6 mmol, 82%) als farbloses Öl.

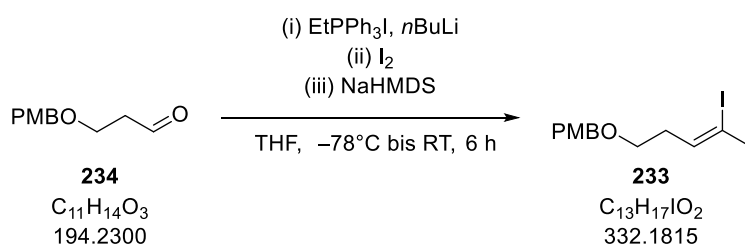
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.78 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 6.90 – 6.86 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.68 (dt, *J* = 6.1, 1.8 Hz, 2H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 201.4, 159.5, 130.1, 129.5, 114.0, 73.1, 63.7, 55.4, 44.0 ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₁₁H₁₄O₃Na [M+Na]⁺: 217.0841, gefunden: 217.0842.

R_f = 0.26 (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 2:1).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[175]

Vinyliodid 233


Zu einer Suspension von Ethyltriphenylphosphoniumiodid (24.7 g, 59.1 mmol, 2.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (0.12 L, 0.3 M) bei 0 °C wird über 8 min *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 24.0 mL, 59.1 mmol, 2.0 Äq.) getropft, wobei sich die Mischung rötlich färbt. Das Eisbad wird entfernt und es wird 1 h gerührt. In einem separaten Schlenkkolben wird Iod (15.0 g, 59.1 mmol, 2.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (0.12 L, 0.3 M) gelöst und auf –78 °C gekühlt. Die Lösung des Wittig-Salzes wird anschließend mithilfe einer Transferkanüle über 30 min zur Lösung von Iod in Tetrahydrofuran

getropft. Es bildet sich eine dickflüssige rote Suspension. Aus dem Kühlbad wird das Trockeneis entfernt und über 2 h auf $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufwärmen gelassen, wobei die Suspension gelb wird. Natrium-bis(trimethylsilyl)amid (2 M in Tetrahydrofuran, 28 mL, 56.2 mmol, 1.9 Äq.) wird über 15 min zu dieser Suspension gegeben, wobei eine leuchtend rot-orange Reaktionsmischung entsteht. Nach 10 min wird Aldehyd **234** (5.74 g, 29.6 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft und es wird im Kühlbad über 1.5 h auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufwärmen gelassen. Anschließend wird für 30 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Es wird Methanol (14.5 mL) zugegeben und über Watte abfiltriert (zuerst mit Petrolether und dann mit Methyl-*tert*-Butylether gespült). Das Filtrat wird *in vacuo* konzentriert und der Rückstand auf Kieselgel geladen und anschließend säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 20:1), welches Vinyljodid **233**⁶⁵ (4.64 g, 14.0 mmol, 47%) liefert.

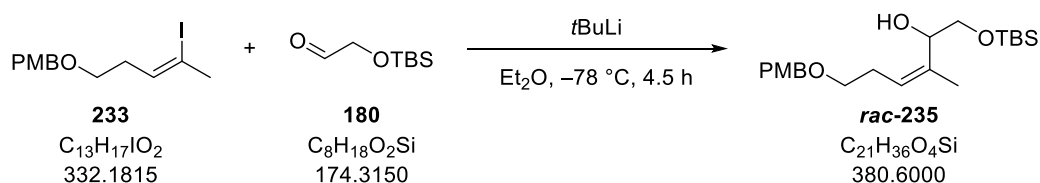
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28 – 7.26 (m, 2H), 6.89 – 6.87 (m, 2H), 5.52 (dt, $J = 6.6, 1.4$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.49 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.50 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 2.41 – 2.36 (m, 2H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.3, 132.3, 130.6, 129.4, 113.9, 102.7, 72.7, 68.3, 55.4, 37.3, 33.7 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für C₁₃H₁₇O₂I/Na [M+Na]⁺: 355.0171, gefunden: 355.0170.

R_f = 0.20 (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 10:1).

Allylkohol *rac*-235



Zu einer Lösung von Vinyljodid **233** (4.66 g, 14.0 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (93 mL, 0.15 M) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird über 10 min *tert*-Butyllithium (1.7 M in Pentan, 16.5 mL, 28.0 mmol, 2.0 Äq.) getropft und die resultierende trübe Lösung für 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Aldehyd **180** (4.88 g, 28.0 mmol, 2.0 Äq.) in Diethylether (93 mL, 0.15 M) wird über 20 min mithilfe einer Transferkanüle zum Lithiumorganyl gegeben und die resultierende Lösung für 3.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wird wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (50 mL) zugegeben und mit Diethylether (50 mL) verdünnt. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Petrolether:

⁶⁵ Vinyljodid **233** wird maximal 1 Nacht im Eisfach gelagert, bevor es in die nächste Stufe eingesetzt wird.

Methyl-*tert*-butylether = 10:1 → 5:1 → 3:1), welches Allylalkohol **rac-235** (4.24 g, 11.1 mmol, 80%) als farbloses Öl liefert.

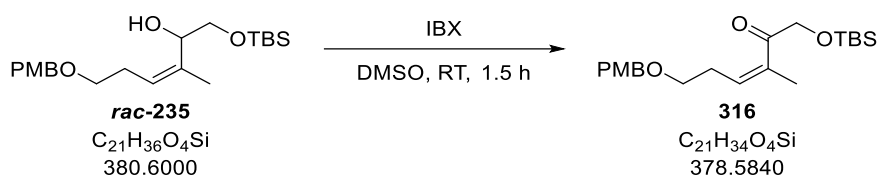
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.26 – 7.27 (m, 2H), 6.88 – 6.86 (m, 2H), 5.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.56 – 4.53 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.54 – 3.53 (m, 2H), 3.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.63 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 2.45 – 2.25 (m, 2H), 1.72 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.3, 156.1, 130.6, 129.4, 124.9, 113.9, 72.8, 70.6, 69.7, 65.6, 55.4, 28.3, 26.0, 18.9, 18.5, –5.18, –5.22 ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₂₁H₃₆O₄SiNa [M+Na]⁺: 403.2281, gefunden: 403.2281.

R_f = 0.26 (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 3:1).

Keton 316



Zu einer Lösung von Allylalkohol **rac-235** (8.32 g, 21.9 mmol, 1.0 Äq.) in Dimethylsulfoxid (0.15 L, 0.15 M) wird bei Raumtemperatur 2-Iodoxybenzoesäure (18.4 g, 65.6 mmol, 3.0 Äq.) gegeben und die zunächst erhaltene Suspension für 1.5 h gerührt. Es wird mit Methyl-*tert*-butylether (0.15 L) verdünnt und wässrige gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (0.10 L) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser (2 x 0.10 L) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 x 0.10 L) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 10:1), welches Keton **316**⁶⁶ (6.91 g, 18.3 mmol, 83%) als farbloses Öl liefert.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃⁶⁷): δ 7.26 – 7.24 (m, 2H), 6.88 – 6.86 (m, 2H), 5.79 (dt, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.49 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.60 – 2.55 (m, 2H), 1.92 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 6H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 203.0, 159.3, 136.1, 134.6, 130.6, 129.4, 113.9, 72.6, 69.4, 69.2, 55.4, 30.3, 26.0, 20.2, 18.6, –5.2 ppm.

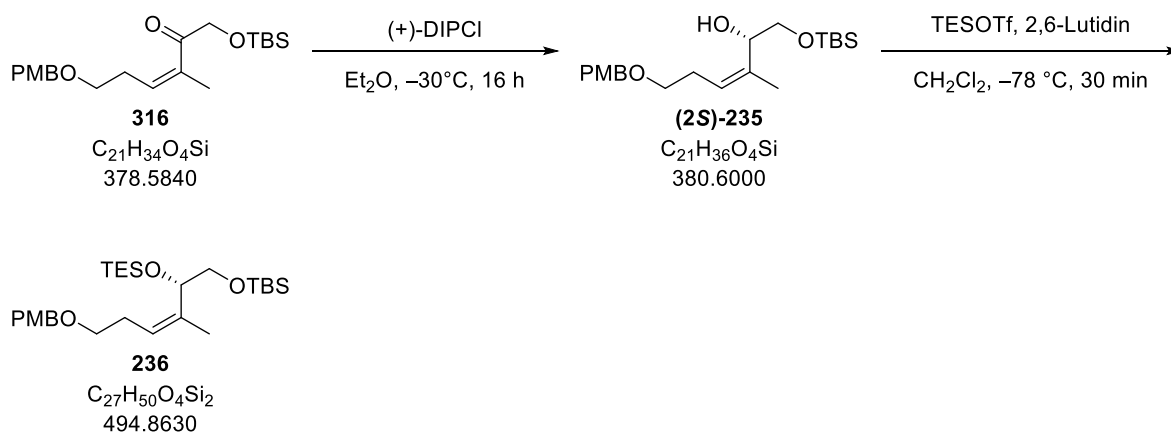
ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₂₁H₃₄O₄SiNa [M+Na]⁺: 401.2124, gefunden: 401.2123.

R_f = 0.36 (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 3:1).

⁶⁶ Keton **316** sollte nicht zu lange gelagert werden, da nach wenigen Wochen im Eisfach Zersetzung beobachtet worden ist.

⁶⁷ Chloroform-*d*1 wurde zuvor durch basisches Aluminium-(III)-oxid filtriert, da beobachtet wurde, dass die trisubstituierte *Z*-Doppelbindung unter Säurekatalyse zur *E*-Doppelbindung isomerisieren kann.

TES-Ether 236



(+)-B-Chlorodiisopinocampheylboran (11.7 g, 36.5 mmol, 2.0 Äq.) wird in der Glovebox abgewogen, anschließend im Argon-Gegenstrom in den Reaktionsschlenkkolben gegeben, in Diethylether (0.26 L, 0.07 M) gelöst und die Lösung auf $-30^\circ C$ gekühlt. In einem separaten Schlenkkolben wird Keton **316** (6.91 g, 18.3 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (0.26 L, 0.07 M) gelöst und auf $0^\circ C$ gekühlt. Die Lösung des Ketons wird mithilfe einer Transferkanüle über 25 min zur Lösung von (+)-B-Chlorodiisopinocampheylboran getropft und die Temperatur des Kühlbades dabei zwischen -25 und $-35^\circ C$ gehalten. Es wird für 15 h gerührt und dabei im Kühlbad aufwärmen gelassen und anschließend wässrige Natronlauge (1 M, 0.20 L) zugegeben. Nachdem für 25 min stark gerührt worden ist, werden die Phasen getrennt und die organische Phase wird mit wässriger, gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (0.10 L) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (0.10 L) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 10:1 \rightarrow 5:1) liefert Allylalkohol **(2S)-235**⁶⁸ als farbloses Öl.

2,6-Lutidin (13.0 mL, 11.7 g, 0.11 mol, 6.0 Äq.) und Triethylsilyltrifluormethansulfonat (12.5 mL, 14.5 g, 54.8 mmol, 3.0 Äq.) werden nacheinander zu einer Lösung von Allylalkohol **(2S)-235** in Dichlormethan (0.12 L, 0.10 M) bei $-78^\circ C$ gegeben. Nachdem 30 min bei $-78^\circ C$ gerührt worden ist, wird wässrige gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (20 mL) zugegeben und die Phasen nach dem Auftauen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2 x 30 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether \rightarrow Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 20:1) des Rückstandes liefert TES-Ether **236** (7.83 g, 15.8 mmol, 87% über zwei Stufen) als farbloses Öl.

⁶⁸ Allylalkohol **(2S)-235** kann auf dieser Stufe nicht vollständig gereinigt werden. Das Nebenprodukt wird jedoch in der nächsten Stufe mitgeschützt und lässt sich anschließend leicht von TES-Ether **236** abtrennen.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.27 – 7.25 (m, 2H), 6.88 – 6.86 (m, 2H), 5.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.53 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.56 (dd, $J = 10.0, 6.6$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 10.0, 6.6$ Hz, 1H), 3.42 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.43 – 2.34 (m, 2H), 1.66 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.57 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H), 0.02 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 159.3, 157.6, 130.8, 129.4, 123.2, 113.9, 72.7, 71.5, 70.0, 66.5, 55.4, 28.5, 26.2, 18.6, 18.4, 7.0, 4.9, –5.1, –5.3 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{27}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 517.3145, gefunden: 517.3146.

$R_f = 0.46$ (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 10:1).

$[\alpha]_D^{24} = +3$ (c 1, Chloroform).

Bestätigung der absoluten Stereochemie an C2 für Allylkohol (2S)-235:

Um die erwartete Stereochemie des sekundären Alkohols an C2 zu bestätigen, wurden die (*S*)- und (*R*)-Mosher Ester **317** von Allylkohol (2S)-235 synthetisiert. Die Analyse der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zeigte hierbei, dass der Alkohol die (*S*)-Konfiguration aufweist. Darüber hinaus wurde aus dem Diastereomerenverhältnis der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Mosher-Ester die Enantioselektivität der DIPC1-Reduktion bestimmt. Dabei wurde ein Enantiomerenverhältnis von $> 19:1$ (entsprechend $> 90\%$ *ee*) ermittelt.

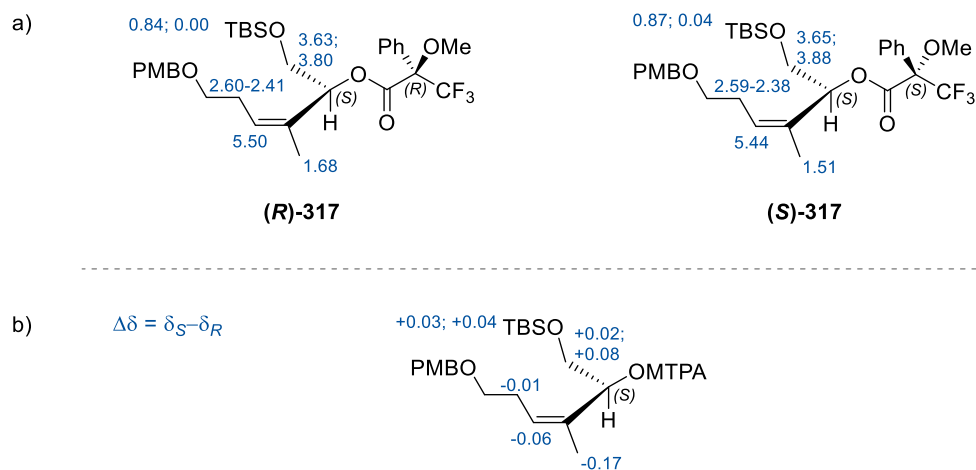
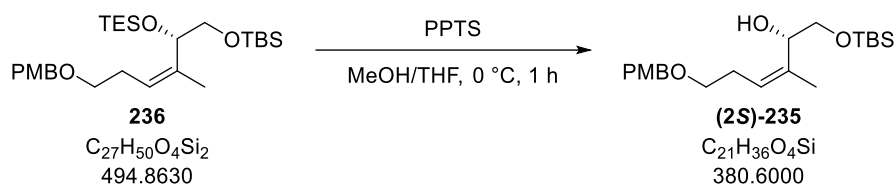
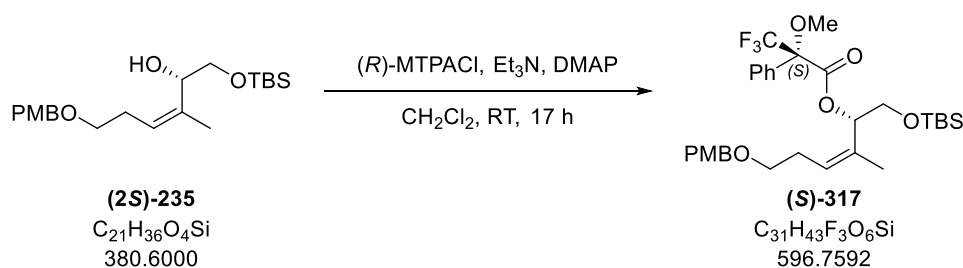


Abbildung 39: Analyse der Mosher Ester (*R*)-317 und (*S*)-317: a) In blau sind die Verschiebungen der jeweiligen Protonen in ppm angegeben. b) In blau sind die Differenzen der Verschiebungen (wie oben beschrieben berechnet) angegeben.

Da Alkohol (2S)-235 nach der Reduktion nicht sauber erhalten werden konnte, wurden die Mosher Ester synthetisiert, nachdem ein Teil von TES-Ether **236** entschützt worden ist.

Allylkohol (2S)-235


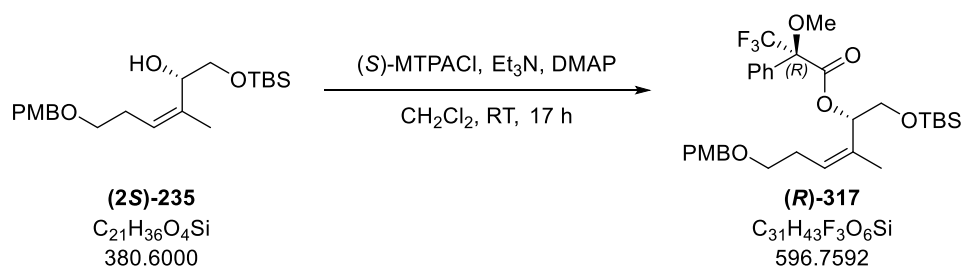
Zu einer Lösung von TES-Ether **236** (36.8 mg, 74.4 μmol , 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (0.37 mL, 0.2 M) und Methanol (1.1 mL, 0.07 M) bei 0 °C wird Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (1.0 mg, 3.72 μmol , 5 mol%) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 1 h bei 0 °C gerührt und anschließend mit Methyl-*tert*-butylether (1 mL) verdünnt und wässrige, gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 3:1) des Rückstandes liefert Allylkohol **(2S)-235** (23.2 mg, 61.0 μmol , 82%) als farbloses Öl.

(S)-Mosher-Ester (S)-317


Zu einer Lösung von Allylkohol **(2S)-235** (10.0 mg, 26.3 μmol , 1.0 Äq.) in Dichlormethan (1.3 mL, 0.02 M) werden nacheinander Triethylamin (29 μL , 21.2 mg, 0.21 mmol, 8.0 Äq.), 4-(Dimethylamino)-pyridin (4.5 mg, 36.8 μmol , 1.4 Äq.) und (*R*)-(-)- α -Methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetylchlorid (19 μL , 27.8 mg, 0.11 mmol, 4.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 17 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Methyl-*tert*-Butylether (3 mL) verdünnt. Die organische Phase wird nacheinander mit wässriger Natriumhydrogensulfat-Lösung (1 M, 2 mL), wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 M, 2 mL), wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-Butylether = 10:1) liefert (*S*)-Mosher-Ester **(S)-317** (15.3 mg, 25.6 μmol , 98%) als farbloses Öl.

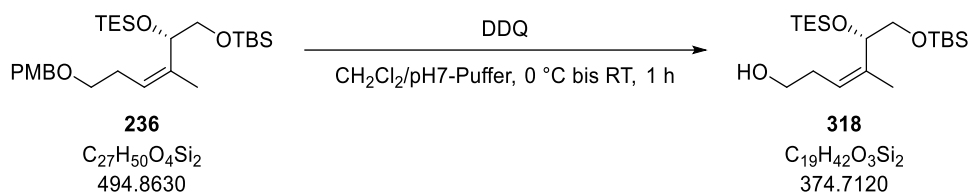
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.57 – 7.55 (m, 2H), 7.38 – 7.36 (m, 3H), 7.27 – 7.25 (m, 2H), 6.88 – 6.86 (m, 2H), 5.89 (dd, $J = 8.6, 3.8$ Hz, 1H), 5.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.90 – 3.85 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.65 (dd, $J = 11.1, 3.8$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.51 – 3.43 (m, 2H), 2.59 – 2.38 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H) ppm.

(R)-Mosher-Ester (R)-317



Zu einer Lösung von Allylalkohol **(2S)-235** (10.0 mg, 26.3 μmol , 1.0 Äq.) in Dichlormethan (1.3 mL, 0.02 M) werden nacheinander Triethylamin (29 μL , 21.2 mg, 0.21 mmol, 8.0 Äq.), 4-(Dimethylamino)pyridin (4.5 mg, 36.8 μmol , 1.4 Äq.) und (S)-(+)- α -Methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetylchlorid (19 μL , 27.8 mg, 0.11 mmol, 4.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 17 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Methyl-*tert*-Butylether (3 mL) verdünnt. Die organische Phase wird nacheinander mit wässriger Natriumhydrogensulfat-Lösung (1 M, 2 mL), wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 M, 2 mL), wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-Butylether = 10:1) liefert (R)-Mosher-Ester **(R)-317** (15.7 mg, 26.3 μmol , quant.) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.51 – 7.50 (m, 2H), 7.38 – 7.36 (m, 3H), 7.26 – 7.24 (m, 2H), 6.88 – 6.86 (m, 2H), 5.93 (dd, $J = 7.8, 4.6$ Hz, 1H), 5.50 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.82 – 3.78 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.63 (dd, $J = 10.9, 4.6$ Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.50 – 3.43 (m, 2H), 6.60 – 2.40 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.01 (s, 3H) ppm.

Alkohol 318


Zu einer Lösung von PMB-Ether **236** (7.83 g, 15.8 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (0.16 L, 0.1 M) und Phosphat-Puffer (pH = 7, 18 mL) wird bei 0 °C 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinon (5.39 g, 23.8 mmol, 1.5 Äq.) gegeben. Das Kühlbad wird nach 5 min entfernt und die grün-schwarze Suspension für 1 h gerührt. Zu der orangefarbenen Suspension werden wässrige, gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (40 mL) und wässrige, gesättigte Natriumthiosulfat-Lösung (40 mL) gegeben und mit Methyl-*tert*-butylether (70 mL) verdünnt. Nachdem 5 min stark gerührt worden ist, werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 x 30 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 6:1) liefert Alkohol **318** (5.46 g, 14.6 mmol, 92%) als farbloses Öl.

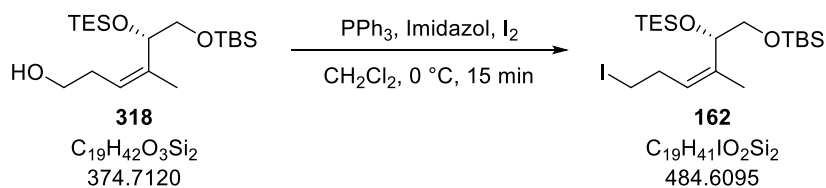
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.63 (dd, *J* = 7.9, 6.2 Hz, 1H), 3.68 – 3.59 (m, 2H), 3.57 – 3.50 (m, 2H), 2.46 – 2.38 (m, 1H), 2.35 (dd, *J* = 8.2, 3.9 Hz, 1H), 2.30 – 2.22 (m, 1H), 1.70 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 0.93 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.58 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H), 0.062 (s, 3H), 0.058 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 138.9, 124.4, 69.9, 65.8, 62.0, 31.4, 26.2, 18.7, 17.8, 6.9, 4.9, –5.28, –5.35 ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₁₉H₄₂O₃Si₂Na [M+Na]⁺: 397.2570, gefunden: 397.2570.

R_f = 0.42 (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 3:1).

[α]_D²⁴ = –9 (c 1, Chloroform).

Iodid 162


Zu einer Lösung von Alkohol **318** (5.46 g, 14.6 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (0.15 L, 0.1 M) werden bei 0 °C nacheinander Triphenylphosphan (5.73 g, 21.9 mmol, 1.5 Äq.), Imidazol (1.49 g, 21.9 mmol, 1.5 Äq.) und Iod (5.55 g, 21.9 mmol, 1.5 Äq.) gegeben und die Mischung unter Lichtausschluss für

15 min gerührt. Es wird wässrige gesättigte Natriumthiosulfat-Lösung (40 mL) zugegeben und mit Wasser (40 mL) und Dichlormethan (20 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2 x 40 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung (30 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (30 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether) des Rückstandes liefert Iodid **162** (6.22 g, 12.8 mmol, 88%) als gelbliches Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.20 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.45 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 9.9, 6.5$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 9.9, 6.5$ Hz, 1H), 3.17 - 3.06 (m, 2H), 2.68 – 2.62 (m, 2H), 1.67 – 1.66 (m, 3H), 0.94 (t, $J = 8.1$ Hz, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.62 – 0.55 (m, 6H), 0.038 (s, 3H), 0.035 (s, 3H) ppm.

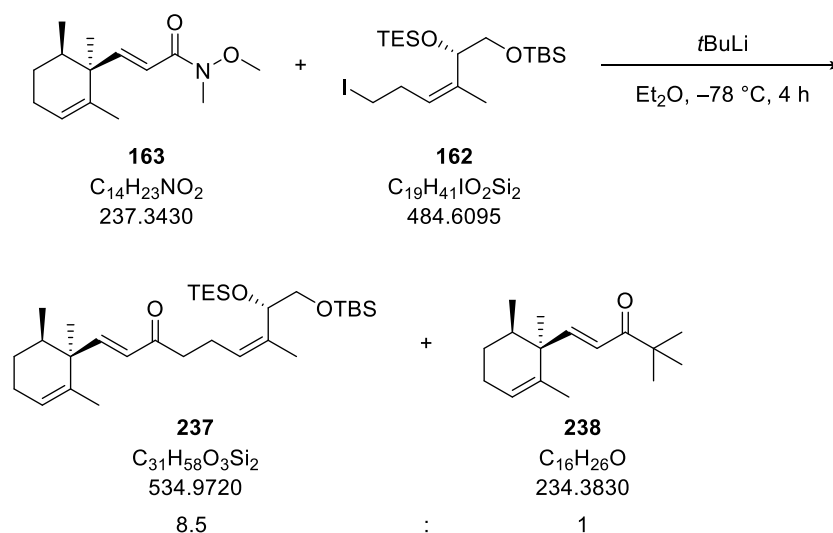
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 138.5, 126.0, 71.5, 66.3, 32.1, 26.2, 18.6, 18.4, 7.0, 5.7, 4.9, –5.1, –5.2 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{19}\text{H}_{41}\text{O}_2\text{Si}_2\text{I}^+\text{Na}$ [M+Na] $^+$: 507.1588, gefunden: 507.1588.

$R_f = 0.14$ (Petrolether).

$[\alpha]_D^{24} = +3$ (c 1, Chloroform).

α,β -ungesättigtes Keton **237**



Zu einer Lösung von Iodid **162** (6.22 g, 12.8 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (64 mL, 0.2 M) wird bei -78°C unter Lichtausschluss *tert*-Butyllithium (1.7 M in Pentan, 15 mL, 25.6 mmol, 2.0 Äq.) gegeben. Nach 50 min wird über 15 min eine Lösung von Weinreb-Amid **163** (3.05 g, 12.8 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (64 mL, 0.2 M) getropft. Es wird 3 h bei -78°C gerührt und anschließend wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (30 mL) zugegeben und mit Diethylether (20 mL) verdünnt. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger,

gesättigter Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether → Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 60:1) liefert Enon **237** (5.26 g, 9.83 mmol, 77%; in einer 8.5:1-Mischung von **237** und **238**, welche nicht getrennt werden können) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.73 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.58 (bs, 1H), 5.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.57 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 9.9, 6.5 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 9.9, 6.5 Hz, 1H), 2.67 – 2.55 (m, 2H), 2.41 – 2.35 (m, 2H); 2.09 – 2.03 (m, 2H), 1.67 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.65 – 1.56 (m, 1H), 1.56 – 1.55 (m, 3H), 1.52 – 1.38 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 0.96 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.63 – 0.57 (m, 6H), 0.054 (s, 3H), 0.053 (s, 3H) ppm.⁶⁹

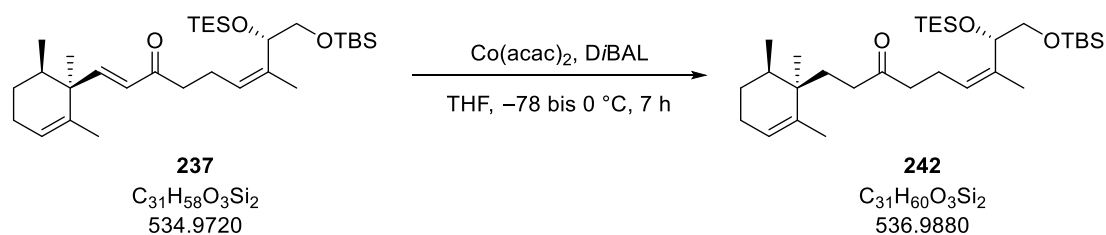
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 200.2, 151.3, 136.7, 136.3, 130.2, 125.9, 125.3, 71.2, 66.4, 44.5, 40.5, 40.1, 27.2, 26.2, 25.6, 22.6, 22.1, 19.8, 18.6, 18.3, 17.2, 7.0, 4.9, –5.1, –5.2 ppm.⁶⁹

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₃₁H₅₈O₃Si₂Na [M+Na]⁺: 557.3822, gefunden: 557.3821.

R_f = 0.41 (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 10:1).

[α]_D²² = +98 (c 1, Chloroform).⁷⁰

Keton **242**



Zu einer Suspension von Cobalt(II)acetylacetonat (4.43 g, 17.2 mmol, 3.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (77 mL, 0.07 M) bei –78 °C wird über 10 min Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in Hexan, 17 mL, 17.2 mmol, 3.0 Äq.) getropft, wobei sich eine dunkelviolette Lösung bildet. Nach 40 min wird Enon **237** (2.86 g, 5.34 mmol, 1.0 Äq.)⁷¹ in Tetrahydrofuran (38 mL, 0.15 M) über 15 min zu dieser Lösung getropft. Es wird über 5.5 h auf 0 °C aufwärmen gelassen und anschließend für 30 min bei 0 °C gerührt. Wässrige Salzsäure (1 M, 40 mL) wird zugegeben und es wird mit Methyl-*tert*-butylether (40 mL) und Wasser (20 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3 x 40 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert.

⁶⁹ Es sind nur die Verschiebungen für das gewünschte Produkt **237** angegeben.

⁷⁰ Angegeben für die 8.5:1-Mischung von **237** und **238**.

⁷¹ Es wurde die zuvor erhaltene 8.5:1-Mischung von **237** und **238** eingesetzt.

Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 30:1 → 7:1) liefert Keton **242** (1.87 g, 3.48 mmol, 65%)⁷² als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.43 – 4.41 (m, 1H), 5.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.53 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 9.9, 6.5 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 9.9, 6.5 Hz, 1H), 2.45 – 2.26 (m, 6H), 1.99 – 1.93 (m, 2H), 1.69 – 1.52 (m, 4H), 1.64 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.63 – 1.61 (m, 3H), 1.43 – 1.35 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.61 – 0.05 (m, 6H), 0.03 (s, 6H) ppm.⁷³

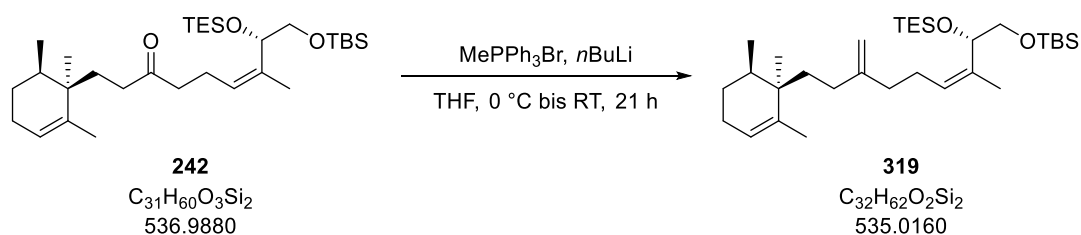
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 211.0, 138.8, 136.8, 125.7, 123.4, 71.2, 66.3, 43.2, 39.5, 39.2, 37.8, 29.1, 27.6, 26.4, 26.1, 24.1, 22.2, 19.7, 18.6, 18.3, 16.1, 7.0, 4.9, -5.2, -5.3 ppm.⁷³

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₃₁H₆₀O₃Si₂Na [M+Na]⁺: 559.3979, gefunden: 559.3979.

R_f = 0.46 (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 15:1).

[α]_D²⁰ = +28 (c 1, Chloroform).

Olefin 319



Zu einer Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid (9.23 g, 25.8 mmol, 4.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (33 mL, 0.2 M) wird bei 0 °C über 5 min *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 10.3 mL, 25.8 mmol, 4.0 Äq.) getropft. Das Kühlbad wird entfernt, es wird für 1.5 h gerührt und anschließend Keton **242** (3.47 g, 6.45 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (33 mL, 0.2 M) über 10 min zugegeben. Es wird für 19.5 h gerührt und dann wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (15 mL) zugegeben und mit Methyl-*tert*-butylether (15 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether) liefert Olefin **319** (3.18 g, 5.94 mmol, 92%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.43 – 5.40 (m, 1H), 5.21 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.55 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 9.9, 6.7 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 9.9, 6.1 Hz, 1H), 2.28 – 1.86 (m, 8H), 1.65 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.64 – 1.63 (m, 3H), 1.61 – 1.36 (m, 5H), 1.04 (s, 3H), 0.945 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H), 0.950 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.62 – 0.56 (m, 6H), 0.03 (s, 6H) ppm.

⁷² In einer 16.2: 2.75: 1-Mischung von **242:238:237** welche nicht trennbar war. 3.48 mmol entspricht der berechneten Stoffmenge von Keton **242** basierend auf dem ¹H-NMR.

⁷³ Es sind nur die Verschiebungen für das gewünschte Produkt **242** angegeben.

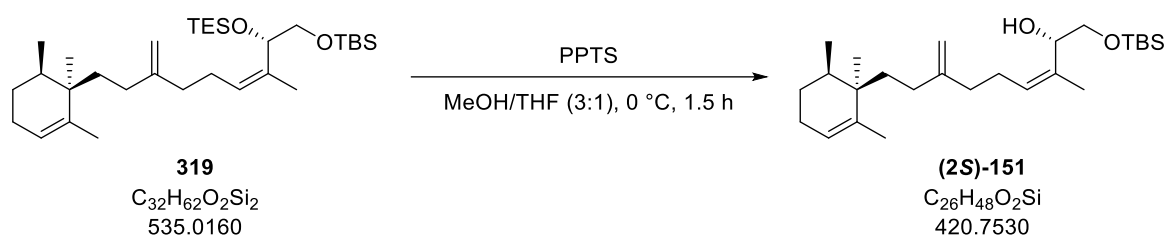
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 150.9, 139.5, 135.8, 127.1, 122.9, 108.5, 71.5, 66.5, 39.6, 37.8, 36.5, 34.6, 32.3, 27.6, 26.6, 26.4, 26.2, 24.1, 19.8, 18.6, 18.3, 16.1, 7.0, 5.0, -5.1, -5.2 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{32}\text{H}_{62}\text{O}_2\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 557.4186, gefunden: 557.4189.

$R_f = 0.27$ (Petrolether).

$[\alpha]_D^{20} = +29$ (c 1, Chloroform).

Allylkohol (2S)-151



Zu einer Lösung von Olefin **319** (0.80 g, 1.49 mmol, 1.0 Äq.) in einer Mischung aus Tetrahydrofuran (7.5 mL, 0.20 M) und Methanol (22.0 mL, 0.07 M) bei 0 °C wird Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (37.7 mg, 0.15 mmol, 0.1 Äq.) gegeben und die resultierende Lösung für 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wird mit Methyl-*tert*-butylether (20 mL) und wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) verdünnt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 20:1) liefert Alkohol **(2S)-151** (0.57 g, 1.34 mmol, 90%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.40 (bs, 1H), 5.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.57 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.24 – 1.85 (m, 9H), 1.70 (s, 3H), 1.63 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.60 – 1.35 (m, 5H), 1.03 (s, 3H), 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 6H) ppm.

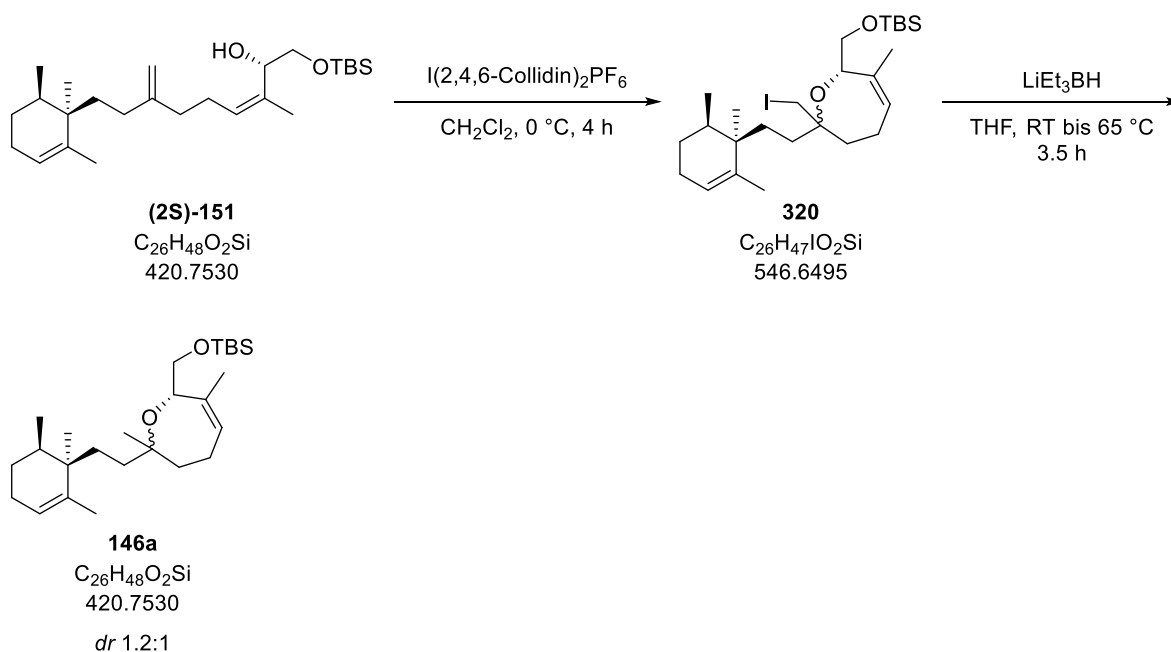
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 150.7, 139.4, 133.8, 128.5, 122.9, 108.7, 70.7, 65.7, 39.6, 37.8, 36.4, 34.5, 32.3, 27.6, 26.6, 26.1, 26.0, 24.1, 19.8, 18.7, 18.4, 16.1, -5.17, -5.22 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 443.3321, gefunden: 443.3321.

$R_f = 0.28$ (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 10:1).

$[\alpha]_D^{22} = +55$ (c 1, Chloroform).

Oxepin 146a



Zu einer Lösung von Allylalkohol **(2S)-151** (0.42 g, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (20.0 mL, 0.05 M) bei 0 °C wird Bis(2,4,6-trimethylpyridin)iod(I)-hexafluorophosphat (0.77 g, 1.50 mmol 1.5 Äq.) gegeben. Die orangefarbene Reaktionslösung wird für insgesamt 4 h bei 0 °C unter Lichtausschluss gerührt, wobei nach 2 h und 3 h Bis(2,4,6-trimethylpyridin)iod(I)-hexafluorophosphat (nach 2 h: 0.77 g, 1.50 mmol, 1.5 Äq.; nach 3 h: 0.33 g, 0.64 mmol, 0.6 Äq.) nachgegeben wird. Es wird wässrige, gesättigte Natriumthiosulfat-Lösung (10 mL) zugegeben und mit Wasser (10 mL) und Dichlormethan (10 mL) verdünnt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 90:1) liefert Iodid **320** (0.42 g, 0.76 mmol, 76%, als Mischung der Diastereomere⁷⁴) als farbloses Öl.

Zu einer Lösung von Iodid **320** (0.42 g, 0.76 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (7.5 mL, 0.1 M) wird Lithiumtriethylborhydrid (1.7 M in Tetrahydrofuran, 4.5 mL, 7.60 mmol, 10 Äq.) getropft und die Lösung für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgefäß mit einem Stopfen verschlossen und die Reaktionsmischung für 2.5 h bei 65 °C gerührt. Nach Abkühlen auf 0 °C wird noch unter Schutzgas mit Methyl-*tert*-butylether (5 mL) verdünnt und vorsichtig (zunächst tropfenweise!) wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (5 mL) zugegeben. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit

⁷⁴ Das Verhältnis der Diastereomere kann aus dem NMR nicht bestimmt werden, da die Signale der beiden Verbindungen überlagern.

Methyl-*tert*-butylether (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (3 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 50:1) liefert Oxepin **146a** (0.26 g, 0.62 mmol, 82%, *dr* 1.2:1⁷⁵) als farbloses Öl.

Die analytischen Daten sind für eine 1.2:1-Mischung des Haupt- (mj.)- und Neben- (mn.)-isomeres angegeben:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.50 – 5.54 (m, 1H), 5.40 – 5.37 (m, 1H), 4.31 (bs, 1H, mj.), 4.21 (bs, 1H, mn.), 3.82 – 3.75 (m, 1H), 3.68 (dd, *J* = 10.4, 5.2 Hz, 1H, mn.), 3.58 (dd, *J* = 10.4, 7.6 Hz, 1H, mj.), 2.44 – 2.31 (m, 1H), 2.00 – 1.87 (m, 3H), 1.74 – 1.52 (m, 11H), 1.43 – 1.23 (m, 4H), 1.16 (s, 3H, mj.), 1.14 (s, 3H, mn.), 1.04 (s, 3H, mn.), 1.02 (s, 3H, mj), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, mn.), 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, mj.), 0.894 (s, 9H, mj.), 0.887 (s, 9H, mn.), 0.06 (s, 6H, mn.), 0.07 (s, 6H, mj.) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 139.61 (mj.), 139.56 (mn.), 137.6 (mn.), 137.4 (mj.), 128.2 (mj.), 127.9 (mn.), 122.81 (mn.), 122.78 (mj.), 77.55 (mj.), 77.52 (mn.), 73.2 (mj.), 72.9 (mn.), 66.2 (mn.), 65.4 (mj.), 39.55 (mj.), 39.47 (mn.), 39.1 (mn.), 37.8 (mj.), 37.6 (mn.), 37.0 (mj.), 35.5 (mj.), 34.1 (mn.), 30.3 (mn.), 30.2 (mj.), 27.7 (mj.), 27.5 (mn.), 26.9 (mj.), 26.8 (mn.) 26.14 (mn.), 26.13 (mj.), 24.6 (mn.), 24.2 (mj.), 24.0 (mn.), 23.9 (mj.), 23.6 (mn.), 23.1 (mj.), 21.1 (mn.), 21.0 (mj.), 19.74 (mn.), 19.70 (mj.), 18.54 (mn.), 18.51 (mj.), 16.09 (mn.), 16.06 (mj.), -4.96 (mj.), -5.06 (mn.), -5.08 (mn.), -5.2 (mj.) ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₂₆H₄₈O₂SiNa [M+Na]⁺: 443.3321, gefunden: 443.3322.

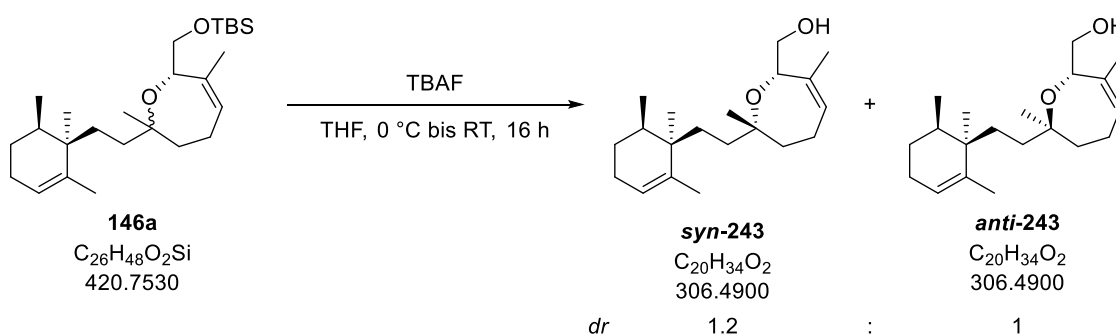
R_f = 0.38 und 0.42 (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 50:1).⁷⁶

[α]_D²⁰ = +31 (c 1, Chloroform).

⁷⁵ Auf dieser Stufe kann nicht bestimmt werden, von welchem Diastereomer ein leichter Überschuss vorliegt.

⁷⁶ Trotz des R_f-Wert-Unterschiedes konnten die Diastereomere auf dieser Stufe nicht getrennt werden.

Alkohol 243



Zu einer Lösung von TBS-Ether **146a** (0.36 g, 0.85 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (8.5 mL, 0.1 M) wird bei 0 °C Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in Tetrahydrofuran, 3.4 mL, 3.40 mmol, 4.0 Äq.) gegeben. Das Kühlbad wird nach 5 min entfernt und die Reaktionslösung für 16 h gerührt. Es wird mit Wasser (5 mL) und Methyl-*tert*-butylether (5 mL) verdünnt und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3 x 5 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 15:1) liefert Alkohol **243** (0.21 g, 0.69 mmol, 81%; **syn-243:anti-243** = 1.2:1)⁷⁷ als farbloses Öl.

Analytische Daten für Alkohol **syn-243**:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.53 – 5.51 (m, 1H), 5.43 – 5.40 (m, 1H), 4.37 – 4.34 (m, 1H), 3.75 – 3.71 (m, 1H), 3.53 (dd, *J* = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 2.43 – 2.33 (m, 1H), 2.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.01 – 1.87 (m, 3H), 1.81 – 1.67 (m, 2H), 1.63 – 1.62 (m, 3H), 1.60 – 1.57 (m, 3H), 1.61 – 1.41 (m, 5H), 1.34 – 1.30 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 139.3, 135.7, 128.5, 123.1, 78.0, 72.9, 64.0, 39.5, 37.8, 37.7, 35.6, 30.1, 27.7, 27.0, 24.2, 23.5, 23.3, 20.2, 19.6, 16.1 ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₂₀H₃₄O₂Na [M+Na]⁺: 329.2457, gefunden: 329.2455.

R_f = 0.29 (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 5:1).

[α]_D²⁰ = +73 (c 1, Chloroform).

Analytische Daten für Alkohol **anti-243**:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.55 – 5.53 (m, 1H), 5.41 – 5.39 (m, 1H), 4.30 – 4.27 (m, 1H), 3.76 – 3.71 (m, 1H), 3.57 (dd, *J* = 10.9, 7.4 Hz, 1H), 2.44 – 2.39 (m, 1H), 2.28 (bs, 1H), 1.99 – 1.89 (m, 3H), 1.79 – 1.73 (m, 1H), 1.68 – 1.53 (m, 4H), 1.62 – 1.61 (m, 3H), 1.61 – 1.60 (m, 3H), 1.49 – 1.38 (m, 3H), 1.31 – 1.25 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H) ppm.

⁷⁷ Isoliert als: **syn-243** (0.10 g, 0.33 mmol, 39%), **anti-243** (82.1 mg, 0.27 mmol, 31%) und Mischfraktion aus **syn-243** und **anti-243** (28.2 mg, 92.0 μmol, 11%). Die Mischfraktion wurde mit anderen Ansätzen kombiniert um das Material zu reinigen.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 139.3, 135.6, 128.7, 123.0, 78.0, 72.8, 64.3, 39.6, 39.4, 37.6, 34.4, 29.9, 27.5, 26.7, 24.6, 24.0, 23.3, 20.5, 19.7, 16.1 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 329.2457, gefunden: 329.2455.

$R_f = 0.24$ (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 5:1).

$[\alpha]_D^{20} = +61$ (c 1, Chloroform).

Aufklärung der relativen Stereochemie:

Die Aufklärung der relativen Stereochemie an C2 und C7 für die beiden Oxepine erfolgte mithilfe von NOE-Korrelationen. Dafür wurden jeweils die Protonen H2 und die Methylgruppen an C17 eingestrahlt. Die beobachteten Korrelationen zwischen H2 und CH_3 -17 in dem unpolaren Diastereomer sprechen dafür, dass es sich hierbei um das gewünschte *syn*-Diastereomer ***syn*-243** handelt. Bei dem polaren Diastereomer handelt es sich somit um ***anti*-243**.

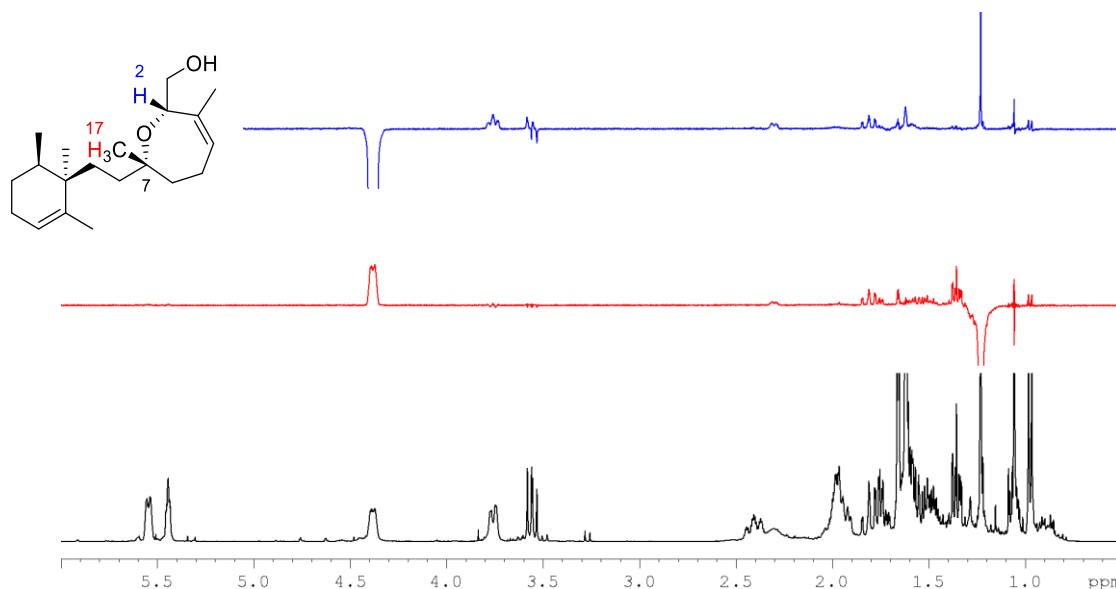


Abbildung 40: Ergebnis der NOE-Experimente für ***syn*-243** (unpolares Diastereomer). In schwarz ist das $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von ***syn*-243** dargestellt. In rot und blau sind jeweils die Differenzspektren nach Einstrahlung auf H2 (blau) und CH_3 -17 (rot) dargestellt.

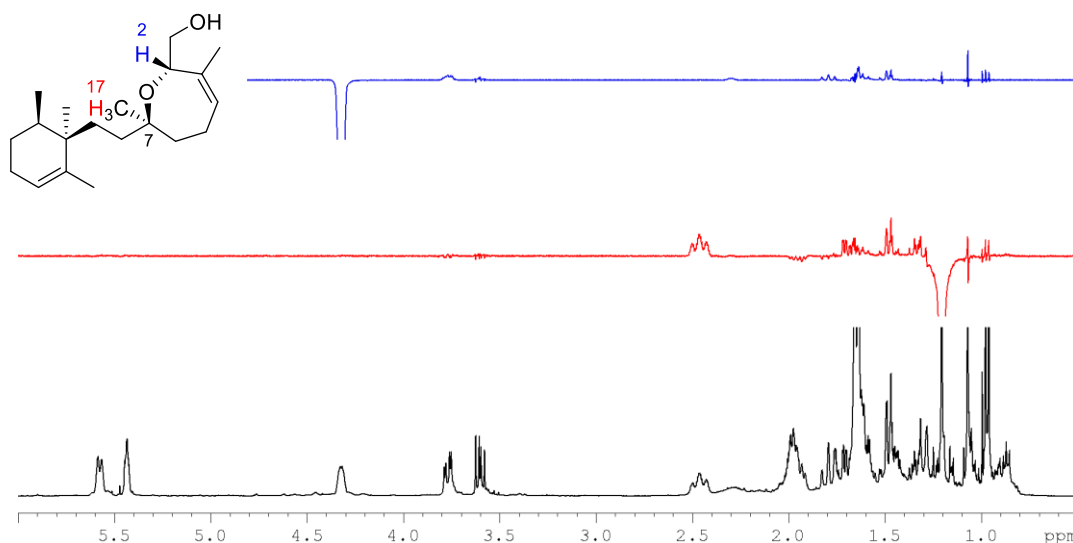
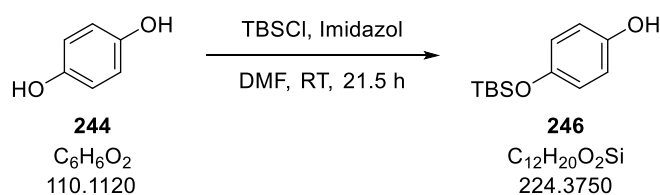


Abbildung 41: Ergebnis der NOE-Experimente für *anti*-**243** (polares Diastereomer). In schwarz ist das ^1H -NMR Spektrum von *anti*-**243** dargestellt. In rot und blau sind jeweils die Differenzspektren nach Einstrahlung auf H2 (blau) und CH_3 -17 (rot) dargestellt.

TBS-Hydrochinon **246**^[148]



Zu einer Lösung von Hydrochinon (**244**) (4.00 g, 36.3 mmol, 1.0 Äq.) in *N,N*-Dimethylformamid (48 mL, 0.76 M) wird *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (5.48 g, 36.3 mmol, 1.0 Äq.) gegeben. Anschließend wird über 30 min Imidazol (3.38 g, 43.6 mmol, 1.2 Äq.) in *N,N*-Dimethylformamid (16.0 mL, 2.30 M) zugetropft und die Reaktionsmischung für 21 h gerührt. Es werden Wasser (30 mL) und Methyl-*tert*-butylether (30 mL) zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 20 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 5:1) liefert TBS-Hydrochinon **246** (5.08 g, 22.6 mmol, 62%) als farbloses Öl.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.73 – 6.67 (m, 4H), 4.40 (s, 1H), 0.97 (s, 9H), 0.16 (s, 6H) ppm.

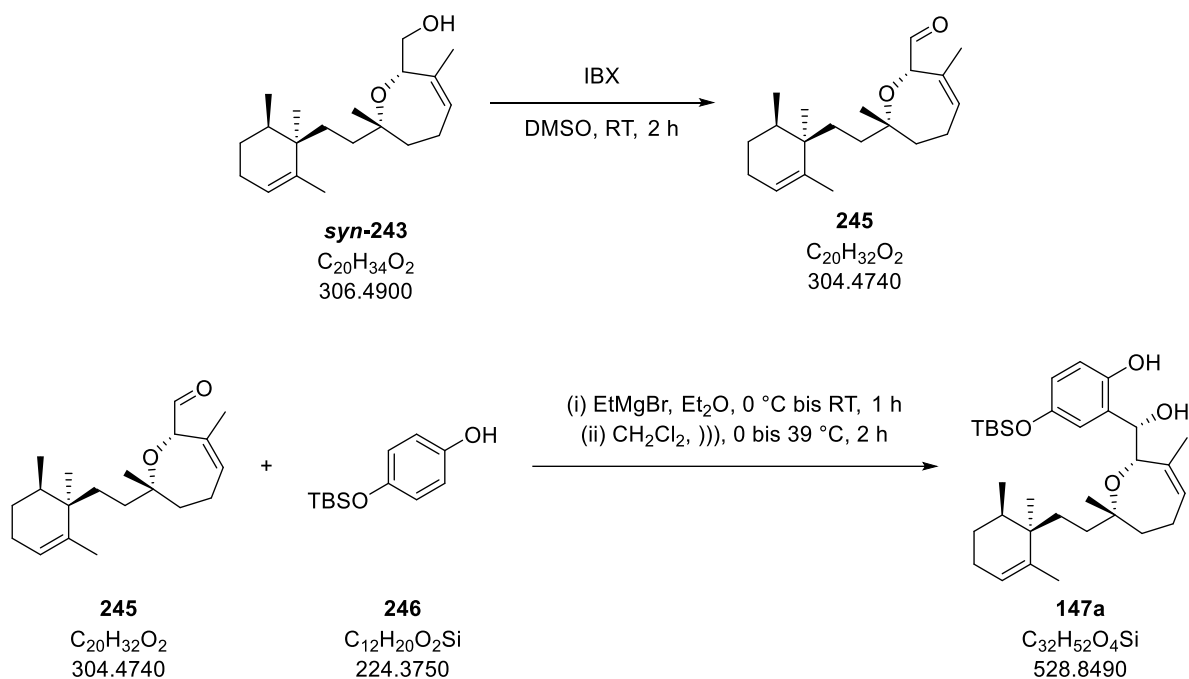
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 149.9, 149.6, 120.9, 116.0, 25.9, 18.3, -4.4 ppm.

EI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}]^{+}$: 224.1233, gefunden: 224.1230.

R_f = 0.19 (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 5:1).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[148]

Diol 147a



Zu einer Lösung von Alkohol **syn-243** (20.0 mg, 65.3 μ mol, 1.0 Äq.) in Dimethylsulfoxid (0.50 mL, 0.13 M) wird 2-Iodoxybenzoesäure (73.0 mg, 0.26 mmol, 4.0 Äq.) gegeben und die zunächst entstehende Suspension für 2 h gerührt. Es wird mit Methyl-*tert*-butylether (2 mL) verdünnt und wässrige, gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit Wasser (2 x 1 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 x 1 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 15:1) liefert Aldehyd **245** als gelbliches Öl, welcher ohne weitere Charakterisierung direkt in die nächste Stufe eingesetzt wird.

Zu einer Lösung von TBS-Hydrochinon **246** (59.0 mg, 0.26 mmol, 4.0 Äq.) in Diethylether (0.50 mL, 0.13 M) wird bei 0 °C Ethylmagnesiumbromid (3 M in Diethylether, 90 μ L, 0.26 mmol, 4.0 Äq.) getropft. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktionslösung für 1 h gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum unter inerten Bedingungen entfernt, wobei sich ein weißer Schaum bildet, welcher im Hochvakuum für 1 h getrocknet wird. Bei 0 °C wird der Rückstand in Dichlormethan (0.40 mL, 0.17 M) gelöst. Zu der farblosen Lösung wird bei 0 °C der erhaltene Aldehyd **245** in Dichlormethan (0.70 mL, 0.09 M) getropft, wobei sich die Lösung orange färbt. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktionsmischung im Ultraschallbad über 20 min auf 35 °C aufgewärmt. Anschließend wird die Reaktionslösung für 1.5 h bei 33-39 °C⁷⁸ im Ultraschallbad belassen. Es werden wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (3 mL) und Methyl-*tert*-butylether (3 mL) zugegeben, die Phasen werden

⁷⁸ Die Temperaturspanne kommt zustande, da das Ultraschallbad selbstständig aufwärmt und immer wieder etwas Eis nachgegeben wird, um die Temperatur nicht über 39 °C ansteigen zu lassen.

getrennt und die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (3 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether: Aceton = 8:3:1)⁷⁹ liefert Diol **147a** (13.3 mg, 25.2 μ mol, 39% über zwei Stufen) als gelbliches Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.68 (s, 1H), 6.73 – 6.71 (m, 1H), 6.66 – 6.63 (m, 1H), 6.52 – 6.51 (m, 1H), 5.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 2.95 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 2.50 – 2.40 (m, 1H), 2.00 – 1.86 (m, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.68 – 1.53 (m, 5H), 1.61 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.49 – 1.41 (m, 2H), 1.30 – 1.20 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.14 (s, 6H) ppm.

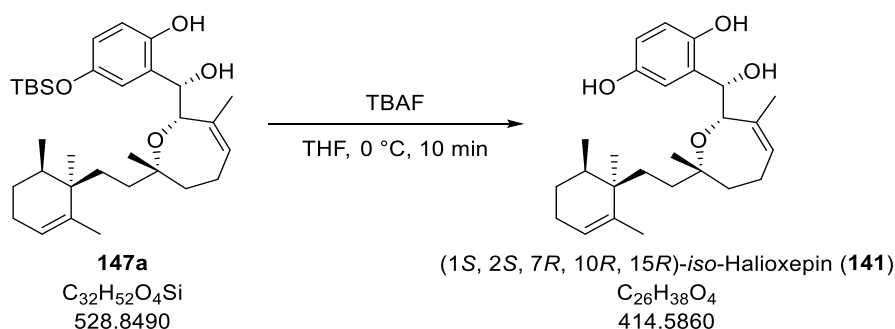
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 150.4, 148.5, 139.4, 135.7, 130.1, 127.3, 122.9, 120.4, 119.7, 118.2, 78.9, 77.3, 76.4, 39.4, 37.6, 37.0, 35.8, 30.0, 27.5, 26.7, 25.9, 24.0, 23.5, 22.6, 21.7, 19.8, 18.3, 16.0, –4.30, –4.31 ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₃₂H₅₂O₄SiNa [M+Na]⁺: 551.3533, gefunden: 551.3535.

R_f = 0.53 (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether: Aceton = 8:3:1).

[α]_D²⁸ = +55 (c 1, Chloroform).

(1*S*, 2*S*, 7*R*, 10*R*, 15*R*)-*iso*-Halioxepin (**141**)



TBS-Ether (**147a**) (11.5 mg, 21.8 μ mol, 1.0 Äq.) wird in Tetrahydrofuran (2.2 mL, 0.01 M) gelöst und es wird für 3 min Argon durch die Lösung geblubbert. Anschließend wird auf 0 °C gekühlt und Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in Tetrahydrofuran, 0.11 mL, 0.11 mmol, 5.0 Äq.) zugegeben, wobei sich die Lösung gelb färbt. Nach 10 min wird mit Essigsäureethylester (5 mL) und Wasser (2 mL) verdünnt und wässrige, gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester (2 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 mL) gewaschen, über Natriumsulfat

⁷⁹ Die Säule wird höher als gewöhnlich gepackt. Mit unpolareneren Mischungen konnte keine Trennung von Diol **147a** und TBS-Hydrochinon **246** erreicht werden.

getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 2:1) liefert (1*S*, 2*S*, 7*R*, 10*R*, 15*R*)-*iso*-Halioxepin (**141**) (4.8 mg, 11.6 μ mol, 53%) als oranges Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)⁸⁰: δ 7.54 (bs, 1H), 6.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 8.6, 3.0$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.70 – 5.65 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.52 (bs, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.00 (bs, 1H), 2.50 – 2.41 (m, 1H), 2.02 – 1.86 (m, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.68 – 1.65 (m, 2H), 1.63 – 1.52 (m, 6H), 1.50 – 1.40 (m, 2H), 1.28 – 1.21 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.81 (s, 3H) ppm.

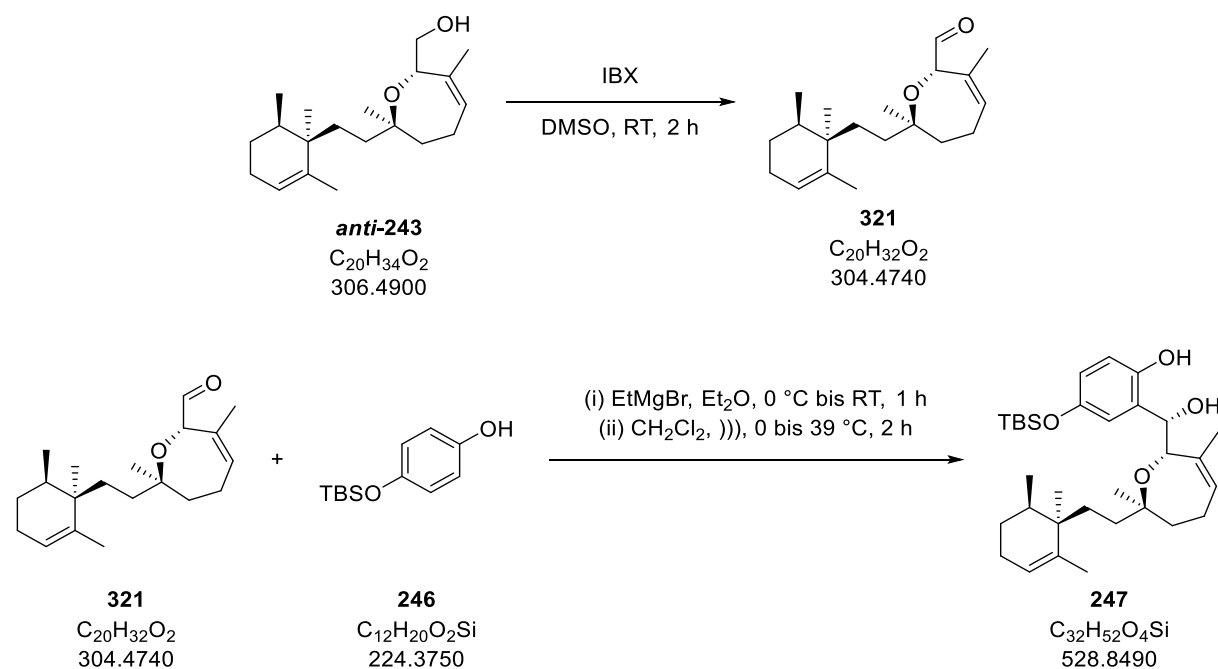
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3)⁸⁰: δ 149.6, 148.7, 139.4, 135.7, 130.1, 127.8, 122.9, 118.3, 115.7, 115.1, 78.8, 77.1, 75.9, 39.4, 37.5, 37.4, 35.8, 29.9, 27.5, 26.7, 24.0, 23.4, 22.5, 21.6, 19.7, 16.0 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 437. 2668, gefunden: 437.2677.

$R_f = 0.31$ (Petrolether: Essigsäureethylester = 2:1).

$[\alpha]_D^{23} = +127$ (c 0.1, Methanol).

Diol 247



Zu einer Lösung von Alkohol **anti-243** (20.0 mg, 65.3 μ mol, 1.0 Äq.) in Dimethylsulfoxid (0.50 mL, 0.3 M) wird 2-Iodoxybenzoesäure (73.0 mg, 0.26 mmol, 4.0 Äq.) gegeben und die zunächst entstehende Suspension für 1.5 h gerührt. Es wird mit Methyl-*tert*-butylether (2 mL) verdünnt und wässrige, gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit Wasser (2 x 1 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung

⁸⁰ Chloroform-*d*1 wurde zuvor durch basisches Aluminium-(III)-oxid filtriert, da sonst teilweise Zersetzung des Produktes beobachtet wurde.

(2 x 1 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 15:1) liefert Aldehyd **321** als gelbliches Öl, welcher ohne weitere Charakterisierung direkt in die nächste Stufe eingesetzt wird.

Zu einer Lösung von TBS-Hydrochinon **246** (59.0 mg, 0.26 mmol, 4.0 Äq.) in Diethylether (0.50 mL, 0.13 M) wird bei 0 °C Ethylmagnesiumbromid (3 M in Diethylether, 90 µL, 0.26 mmol, 4.0 Äq.) getropft. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktionslösung für 1 h gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum unter inerten Bedingungen entfernt, wobei sich ein weißer Schaum bildet, welcher im Hochvakuum für 1 h getrocknet wird. Bei 0 °C wird der Rückstand in Dichlormethan (0.40 mL, 0.17 M) gelöst. Zu der farblosen Lösung wird bei 0 °C der erhaltene Aldehyd **321** in Dichlormethan (0.70 mL, 0.09 M) getropft, wobei sich die Lösung orange färbt. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktionsmischung im Ultraschallbad über 30 min auf 35 °C aufgewärmt. Anschließend wird die Reaktionslösung für 1.5 h bei 33-39 °C⁸¹ im Ultraschallbad belassen. Es werden wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (3 mL) und Methyl-*tert*-butylether (3 mL) zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (3 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Toluol: Ethylacetat = 4:1) liefert Diol **247** (8.4 mg, 15.9 µmol, 24% über zwei Stufen) als gelbliches Öl.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (s, 1H), 6.75 – 6.74 (m, 1H), 6.64 – 6.62 (m, 1H), 6.51 – 6.50 (m, 1H), 5.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 2.75 (bs, 1H), 2.52 – 2.48 (m, 1H), 1.95 – 1.90 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.87 – 1.83 (m, 2H), 1.69 – 1.61 (m, 2H), 1.48 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.40 – 1.28 (m, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.19 – 1.14 (m, 2H), 1.04 – 0.99 (m, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.81 (s, 3H), 0.76 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.16 (s 6H) ppm.

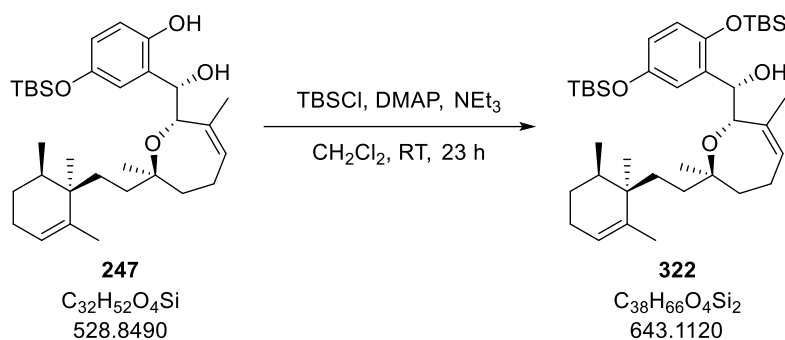
¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 150.0, 148.8, 138.9, 135.3, 130.5, 128.1, 123.4, 120.4, 120.0, 118.7, 79.4, 78.0, 77.0, 39.4, 38.7, 37.8, 34.4, 30.0, 27.8, 26.8, 25.8, 24.7, 24.2, 23.1, 21.7, 19.5, 18.2, 16.1, -4.3, -4.4 ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₃₂H₅₂O₄SiNa [M+Na]⁺: 551.3533, gefunden: 551.3527.

R_f = 0.34 (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 3:1).

[α]_D²⁰ = +26 (c 1, Chloroform).

⁸¹ Die Temperaturspanne kommt zustande, da das Ultraschallbad selbstständig aufwärmt und immer wieder etwas Eis nachgegeben wird, um die Temperatur nicht über 39 °C ansteigen zu lassen.

TBS-Ether 322


4-(Dimethylamino)-pyridin (1.5 mg, 12.5 μmol , 0.6 Äq.), Triethylamin (25 μL , 18.0 mg, 0.18 mmol, 8.6 Äq.) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (4.0 mg, 27.0 mmol, 1.3 Äq.) werden nacheinander zu einer Lösung von Diol **247** (11.0 mg, 20.8 μmol , 1.0 Äq.) in Dichlormethan (0.20 mL, 0.1 M) gegeben. Nach 4 h werden 4-(Dimethylamino)-pyridin (1.5 mg, 12.5 μmol , 0.6 Äq.), Triethylamin (25 μL , 18.0 mg, 0.18 mmol, 8.6 Äq.) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (4.0 mg, 27.0 mmol, 1.3 Äq.) nachgegeben und die Reaktionslösung für weitere 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (0.5 mL) zugegeben und mit Methyl-*tert*-butylether (2 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 20:1) liefert TBS-Ether **322** (10.4 mg, 16.2 μmol , 78%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.88 – 6.87 (m, 1H), 6.59 – 6.53 (m, 2H), 5.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 2.81 (bs, 1H), 2.43 – 2.33 (m, 1H), 1.96 – 1.83 (m, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.63 – 1.46 (m, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.40 – 1.33 (m, 1H), 1.19 – 0.98 (m, 2H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (s, 18H), 0.92 – 0.82 (m, 2H), 0.77 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.54 – 0.47 (m, 1H), 0.24 (s, 3H), 0.22 (s, 3H), 0.185 (s, 3H), 0.181 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 149.4, 146.0, 139.5, 137.3, 134.3, 129.2, 122.3, 119.8, 118.4, 118.3, 77.7, 72.6, 69.5, 39.2, 37.3, 36.6, 33.6, 30.6, 27.0, 26.4, 26.1, 25.9, 24.2, 23.7, 23.5, 21.8, 19.7, 18.4, 18.2, 15.8, -3.6, -3.8, -4.16, -4.21 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{38}\text{H}_{66}\text{O}_4\text{Si}_2 \text{Na}[\text{M}+\text{Na}]^+$: 665.4397, gefunden: 665.4392.

$R_f = 0.29$ (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 20:1).

$[\alpha]_D^{20} = +16$ (c 1, Chloroform).

Bestätigung der absoluten Stereochemie an C1 für Alkohol 322:

Um die absolute Stereochemie des sekundären Alkohols an C1 aufzuklären, wurden die (*S*)- und (*R*) Mosher Ester **248** von Alkohol **322** synthetisiert. Die Analyse der ¹H-NMR-Spektren zeigte hierbei, dass der Alkohol die (*S*)-Konfiguration aufweist und die Hydroxy-Funktion damit *syn*-ständig zu der Sauerstofffunktionalität an C2 ist.

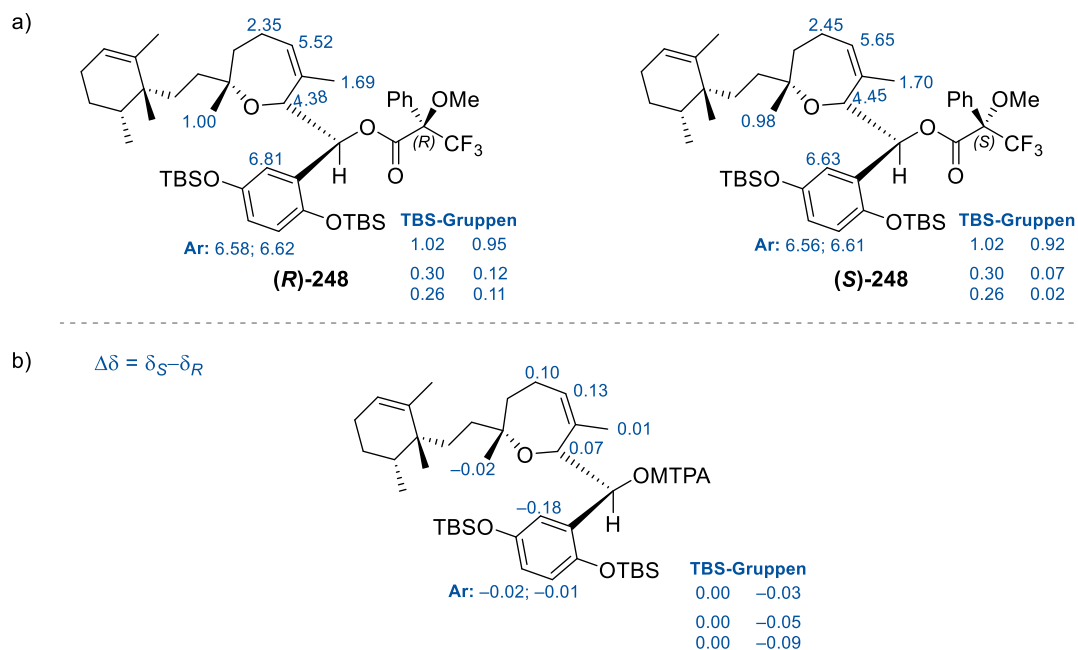
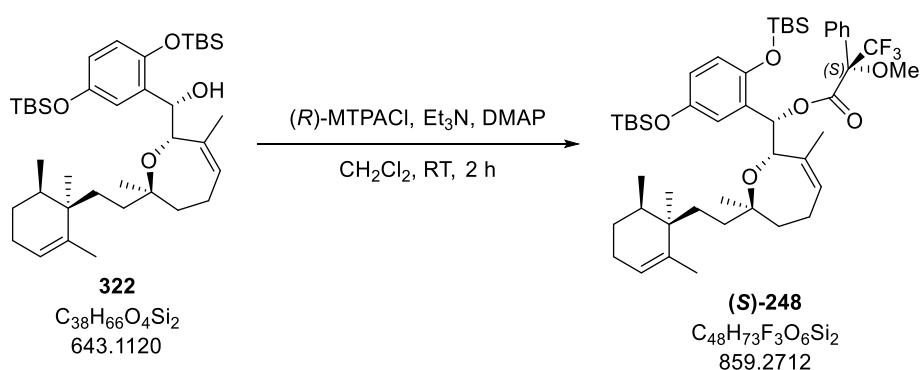


Abbildung 42: Analyse der Mosher Ester (*R*)-**248** und (*S*)-**248**: a) In blau sind die Verschiebungen der jeweiligen Protonen in ppm angegeben. b) In blau sind die Differenzen der Verschiebungen (wie oben beschrieben berechnet) angegeben. Die chemischen Verschiebungen der TBS-Gruppen konnten nicht einzeln zugeordnet werden.

(S)-Mosher-Ester (S)-248

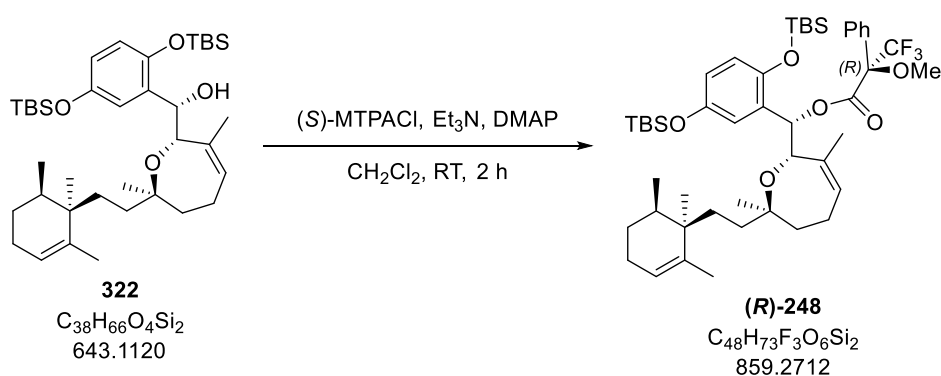


Zu einer Lösung von Alkohol **322** (5.2 mg, 8.09 μ mol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (0.40 mL, 0.02 M) werden nacheinander Triethylamin (9 μ L, 6.55 mg, 64.7 μ mol, 8.0 Äq.), 4-(Dimethylamino)-pyridin (1.4 mg, 11.3 μ mol, 1.4 Äq.) und (*R*)-(-)- α -Methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetylchlorid (6 μ L, 8.2 mg, 32.4 μ mol, 4.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Methyl-*tert*-butylether (3 mL) verdünnt. Die organische Phase wird

nacheinander mit wässriger Natriumhydrogensulfat-Lösung (1 M, 2 mL), wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 M, 2 mL), wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 20:1) liefert (*S*)-Mosher-Ester (**S**)-248 (5.7 mg, 6.63 μmol , 82%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.57 – 7.55 (m, 2H), 7.38 – 7.33 (m, 3H), 6.64 – 6.60 (m, 2H), 6.60 – 6.58 (m, 1H), 6.58 – 6.54 (m, 1H), 5.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.51 – 2.40 (m, 1H), 1.93 – 1.76 (m, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.64 – 1.53 (m, 2H), 1.48 – 1.40 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.40 – 1.32 (m, 1H), 1.19 – 1.07 (m, 2H), 1.02 (s, 9H), 0.98 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.89 – 0.81 (m, 2H), 0.78 – 0.76 (m, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.76 – 0.68 (m, 1H), 0.30 (s, 3H), 0.26 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.02 (s, 3H) ppm.

(*R*)-Mosher-Ester (**R**)-248

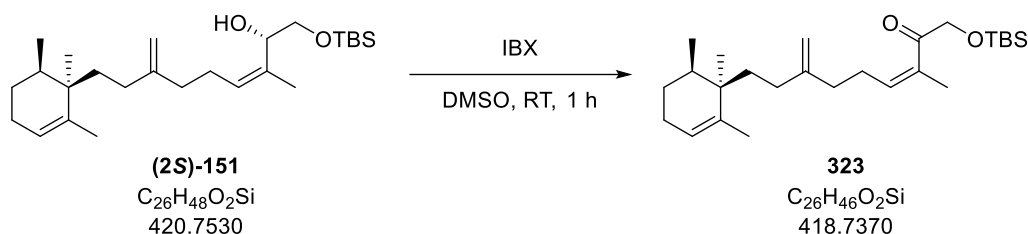


Zu einer Lösung von Alkohol **322** (5.2 mg, 8.09 μmol , 1.0 Äq.) in Dichlormethan (0.40 mL, 0.02 M) werden nacheinander Triethylamin (9 μL , 6.55 mg, 64.7 μmol , 8.0 Äq.), 4-(Dimethylamino)-pyridin (1.4 mg, 11.3 μmol , 1.4 Äq.) und (*S*)-(+)- α -Methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetylchlorid (6 μL , 8.2 mg, 32.4 μmol , 4.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Methyl-*tert*-butylether (3 mL) verdünnt. Die organische Phase wird nacheinander mit wässriger Natriumhydrogensulfat-Lösung (1 M, 2 mL), wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 M, 2 mL), wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 20:1) liefert (*R*)-Mosher-Ester (**R**)-248 (6.3 mg, 7.33 μmol , 91%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.62 – 7.60 (m, 2H), 7.39 – 7.37 (m, 3H), 6.81 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.56 – 6.63 (m, 2H), 5.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.38 – 2.31 (m, 1H),

1.91 – 1.82 (m, 2H), 1.73 – 1.65 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.62 – 1.49 (m, 2H), 1.48 – 1.41 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.39 – 1.31 (m, 1H), 1.19 – 1.11 (m, 1H), 1.02 (s, 9H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.91 – 0.80 (m, 4H), 0.773 (s, 3H), 0.769 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.30 (s, 3H), 0.26 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H) ppm.

Enon **323**



Zu einer Lösung von Allylalkohol **(2S)-151** (0.35 g, 0.83 mmol, 1.0 Äq.) in Dimethylsulfoxid (5.5 mL, 0.15 M) wird bei Raumtemperatur 2-Iodoxybenzoesäure (0.70 g, 2.50 mmol, 3.0 Äq.) gegeben und die zunächst erhaltene Suspension für 1 h gerührt. Es wird mit Methyl-*tert*-butylether (10 mL) verdünnt und wässrige, gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser (2 x 5 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 x 5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 15:1), welches Enon **323** (0.30 g, 0.73 mmol, 87%) als farbloses Öl liefert.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ ⁸²): δ 5.69 (qt, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.40 – 5.38 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.43 – 2.37 (m, 2H), 2.09 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.02 – 1.83 (m, 4H), 1.90 – 1.89 (m, 3H), 1.62 – 1.61 (m, 3H), 1.60 – 1.34 (m, 5H), 1.03 (s, 3H), 0.93 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H) ppm.

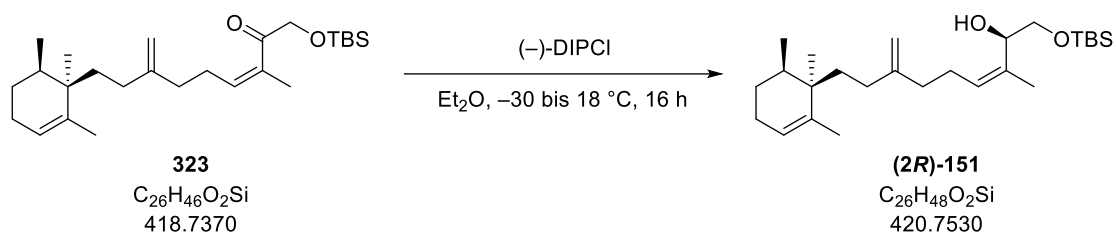
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 203.2, 150.1, 139.4, 139.0, 133.4, 122.9, 109.0, 69.2, 39.6, 37.7, 36.0, 34.5, 32.1, 28.0, 27.6, 26.6, 26.0, 24.1, 20.2, 19.8, 18.6, 16.1, –5.2 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $C_{26}H_{46}O_2SiNa$ $[M+Na]^+$: 441.3165, gefunden: 441.3171.

$R_f = 0.18$ (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 20:1).

$[\alpha]_D^{20} = +26$ (c 1, Chloroform).

⁸² Chloroform-*d*1 wurde zuvor durch basisches Aluminium-(III)-oxid filtriert, da beobachtet wurde, dass die trisubstituierte *Z*-Doppelbindung des Enons unter Säurekatalyse zur *E*-Doppelbindung isomerisieren kann.

Allylkohol (2R)-151


(-)-B-Chlorodiisopinocampheylboran (0.62 g, 1.93 mmol, 2.0 Äq.) wird in der Glovebox in ein Schlenkrohr eingewogen und anschließend in Diethylether (14.0 mL, 0.07 M) gelöst. Die Lösung wird auf $-30 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und Enon **323** (0.40 g, 0.97 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (14.0 mL, 0.07 M) über 10 min zugetropft. Die Reaktionsmischung wird für 16 h gerührt, wobei im Kältebad auf $18 \text{ }^\circ\text{C}$ aufwärmen gelassen wird. Wässrige Natriumhydroxid-Lösung (1 M, 10 mL) wird zugegeben und es wird mit Diethylether (10 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit wässriger, gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (5 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 10:1) des Rückstandes liefert (*R*)-Allylkohol **(2R)-151** (0.36 g, 0.85 mmol, 88%, *dr* >19:1) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.42 – 5.40 (m, 1H), 5.32 – 5.28 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.57 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.53 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.51 (s, 1H), 2.27 – 2.18 (m, 1H), 2.15 – 1.85 (m, 7H), 1.70 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 3H), 1.64 – 1.62 (m, 3H), 1.60 – 1.35 (m, 5H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 150.7, 139.4, 133.8, 128.5, 122.9, 108.7, 70.6, 65.7, 39.6, 37.8, 36.4, 34.5, 32.3, 27.6, 26.6, 26.1, 26.0, 24.1, 19.8, 18.7, 18.4, 16.1, -5.17 , -5.22 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 443.3321, gefunden: 443.3320.

$R_f = 0.28$ (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 10:1).

$[\alpha]_D^{20} = +4$ (c 1, Chloroform).

Bestätigung der absoluten Stereochemie an C2 für Allylkohol (2R)-151:

Um die erwartete Stereochemie des sekundären Alkohols an C2 zu bestätigen, wurden die (*S*)- und (*R*)-Mosher Ester **324** von Allylkohol **(2R)-151** synthetisiert. Die Analyse der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zeigte hierbei, dass der Alkohol die (*R*)-Konfiguration aufweist. Darüber hinaus wurde aus dem Diastereomerenverhältnis der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Mosher-Ester die Diastereoselektivität der DIPCl-Reduktion bestimmt. Dabei wurde ein Diastereomerenverhältnis von > 19:1 entsprechend > 90% *de*) ermittelt.

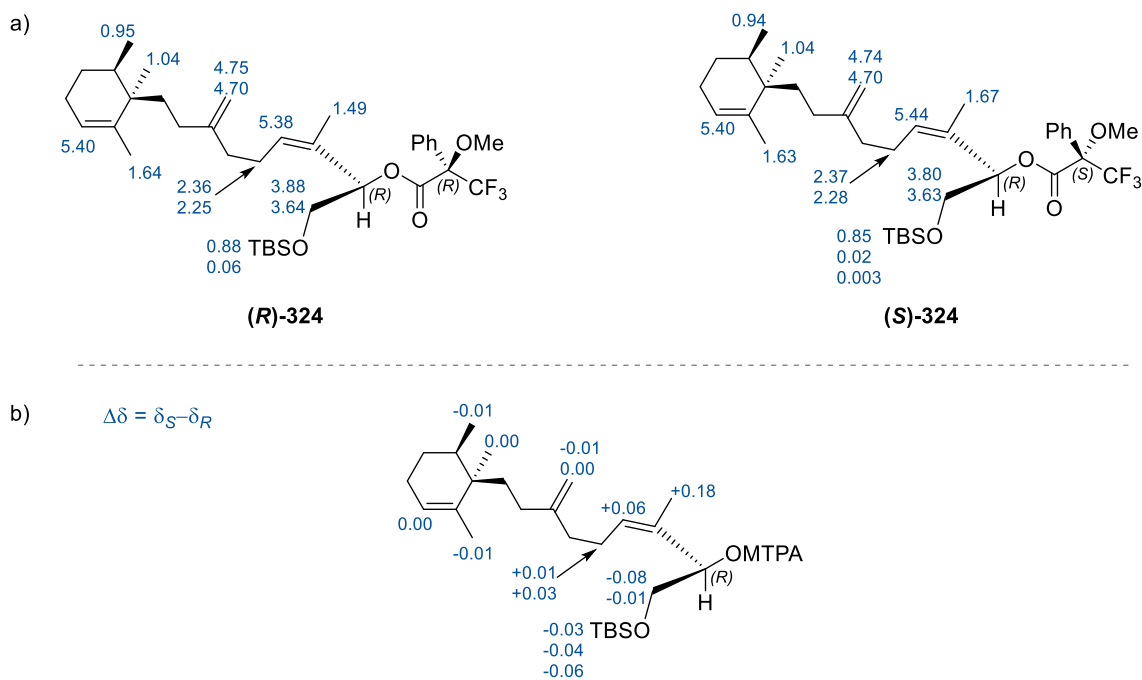
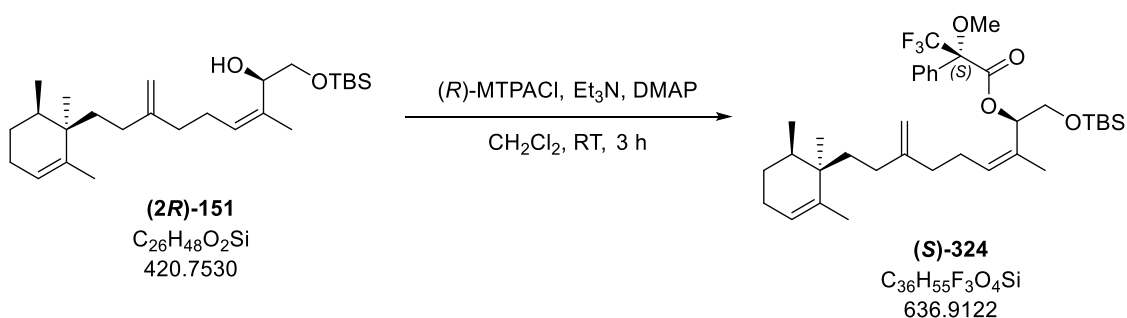


Abbildung 43: Analyse der Mosher-Ester **(R)-324** und **(S)-324**: a) In blau sind die Verschiebungen der jeweiligen Protonen in ppm angegeben. b) In blau sind die Differenzen der Verschiebungen (wie oben beschrieben berechnet) angegeben.

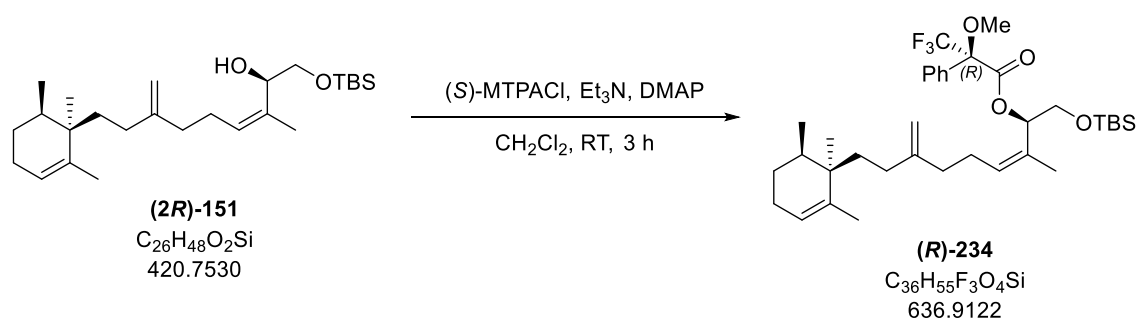
(S)-Mosher-Ester **(S)-324**



Zu einer Lösung von Allylalkohol **(2R)-151** (8.0 mg, 19.0 μ mol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (0.95 mL, 0.02 M) werden nacheinander Triethylamin (21 μ L, 15.4 mg, 0.15 mmol, 8.0 Äq.), 4-(Dimethylamino)pyridin (3.2 mg, 26.6 μ mol, 1.4 Äq.) und (R) -(-)- α -Methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetylchlorid (14 μ L, 19.2 mg, 76.0 μ mol, 4.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 3 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Methyl-*tert*-butylether (3 mL) verdünnt. Die organische Phase wird nacheinander mit wässriger Natriumhydrogensulfat-Lösung (1 M, 2 mL), wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 M, 2 mL), wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 20:1) liefert (S) -Mosher-Ester **(S)-234** (11.7 mg, 18.4 μ mol, 97%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.53 – 7.51 (m, 2H), 7.40 – 7.36 (m, 3H), 5.95 (dd, $J = 7.8, 4.9$ Hz, 1H), 5.44 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.42 – 5.39 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.80 (dd, $J = 10.7, 7.8$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 10.7, 4.6$ Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.42 – 2.23 (m, 2H), 2.10 – 1.86 (m, 6H), 1.67 (s, 3H), 1.63 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.60 – 1.38 (m, 5H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H) ppm.

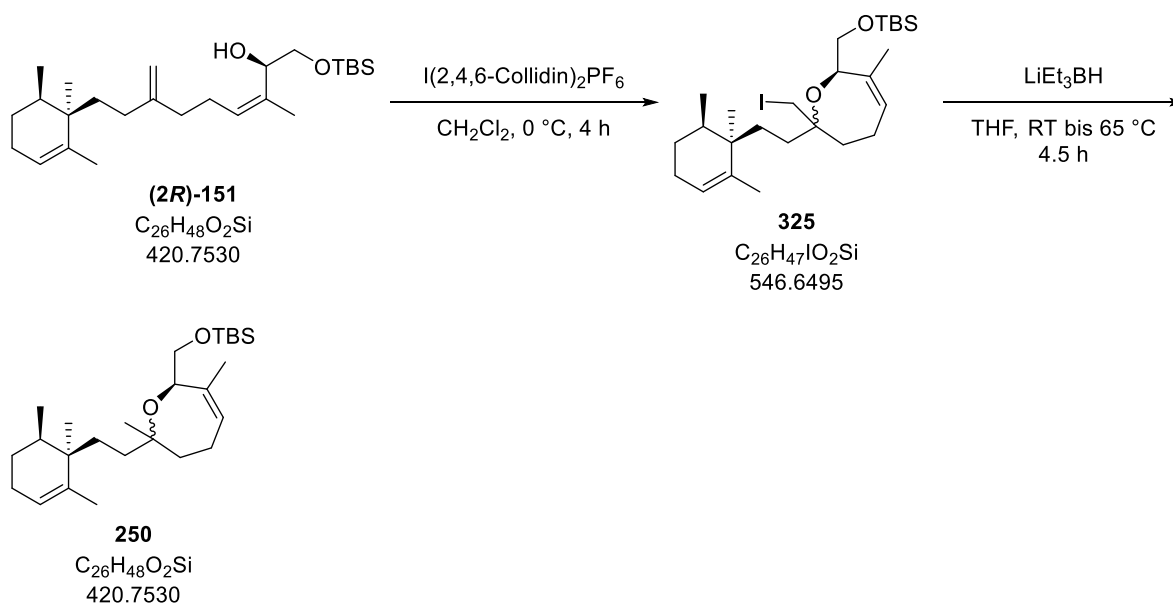
(R)-Mosher-Ester (R)-234



Zu einer Lösung von Allylalkohol **(2R)-151** (8.0 mg, 19.0 μmol , 1.0 Äq.) in Dichlormethan (0.95 mL, 0.02 M) werden nacheinander Triethylamin (21 μL , 15.4 mg, 0.15 mmol, 8.0 Äq.), 4-(Dimethylamino)pyridin (3.2 mg, 26.6 μmol , 1.4 Äq.) und (S)-(+)- α -Methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetylchlorid (14 μL , 19.2 mg, 76.0 μmol , 4.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 3 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Methyl-*tert*-butylether (3 mL) verdünnt. Die organische Phase wird nacheinander mit wässriger Natriumhydrogensulfat-Lösung (1 M, 2 mL), wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 M, 2 mL), wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 20:1) liefert (R)-Mosher-Ester **(R)-234** (12.0 mg, 18.9 μmol , 99%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.58 – 7.55 (m, 2H), 7.39 – 7.35 (m, 3H), 5.90 (dd, $J = 8.6, 3.8$ Hz, 1H), 5.42 – 5.39 (m, 1H), 5.38 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.88 (dd, $J = 11.2, 8.6$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 11.1, 3.8$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 2.43 – 2.33 (m, 1H), 2.28 – 2.19 (m, 1H), 2.17 – 1.87 (m, 6H), 1.64 – 1.63 (m, 3H), 1.62 – 1.38 (m, 5H), 1.49 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (s, 6H) ppm.

Oxepin 250



Zu einer Lösung von Allylalkohol **(2R)-151** (0.36 g, 0.85 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (17.0 mL, 0.05 M) bei 0 °C wird Bis(2,4,6-trimethylpyridin)iod(I)-hexafluorophosphat (0.65 g, 1.27 mmol 1.5 Äq.) gegeben. Die orangefarbene Reaktionslösung wird für insgesamt 4 h bei 0 °C unter Lichtausschluss gerührt, wobei nach 2 h Bis(2,4,6-trimethylpyridin)iod(I)-hexafluorophosphat (0.65 g, 1.27 mmol, 1.5 Äq.) nachgegeben wird. Es wird wässrige, gesättigte Natriumthiosulfat-Lösung (10 mL) zugegeben und mit Wasser (10 mL) und Dichlormethan (10 mL) verdünnt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 90:1) liefert Iodid **325** (0.32 g, 0.58 mmol, 68%, als Mischung von Diastereomeren⁸³) als farbloses Öl.

Zu einer Lösung von Iodid **325** (0.32 g, 0.58 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (6.0 mL, 0.1 M) wird Lithiumtriethylborhydrid (1.7 M in Tetrahydrofuran, 3.4 mL, 5.81 mmol, 10 Äq.) getropft und die Lösung für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgefäß mit einem Stopfen verschlossen und die Reaktionsmischung für 3.5 h bei 65 °C gerührt. Nach Abkühlen auf 0 °C wird noch unter Schutzgas mit Methyl-*tert*-butylether (5 mL) verdünnt und vorsichtig (zunächst tropfenweise!) wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (5 mL) zugegeben. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (3 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und

⁸³ Das Verhältnis der Diastereomere kann aus dem NMR nicht bestimmt werden, da die Signale der beiden Verbindungen überlagern.

in vacuo konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 50:1) liefert Oxepin **250** (0.18 g, 0.43 mmol, 74%, *dr* = 2:1⁸⁴) als farbloses Öl. Die analytischen Daten sind für eine 2.3:1-Mischung des Haupt- (mj.) und Neben- (mn.)-isomeres angegeben:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.48 – 5.44 (m, 1H), 5.41 – 5.36 (m, 1H), 4.32 (bs, 1H, mj.), 4.23 (bs, 1H, mn.), 3.81 (dd, *J* = 10.5, 3.9 Hz, 1H, mj.), 3.79 (dd, *J* = 10.5, 4.5 Hz, 1H, mn.), 3.65 (dd, *J* = 10.5, 5.9 Hz, 1H, mn.), 3.59 (dd, *J* = 10.5, 7.5 Hz, 1H, mj.), 2.43 – 2.30 (m, 1H), 2.00 – 1.87 (m, 3H), 1.80 – 1.69 (m, 2H), 1.67 (s, 3H, mn.), 1.65 (s, 3H, mj.), 1.65 – 1.63 (m, 3H, mn.), 1.61 – 1.60 (m, 3H, mj.), 1.58 – 1.22 (m, 7H), 1.17 (s, 3H, mj.), 1.15 (s, 3H, mn.), 1.033 (s, 3H, mn.), 1.025 (s, 3H, mj.), 0.96 – 0.93 (m, 3H, mn.), 0.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, mj.), 0.90 (s, 9H, mj.), 0.88 (s, 9H, mn.), 0.07 (s, 6H, mj.), 0.06 (s, 6H, mn.) ppm.

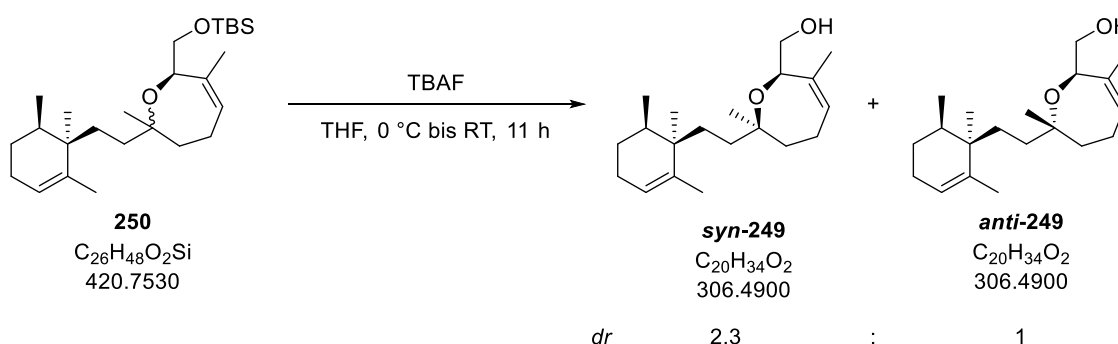
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 139.53 (mn.), 139.45 (mj.), 137.4 (mn.), 137.3 (mj.), 128.1 (mj.), 128.0 (mn.), 123.0 (mj.), 122.9 (mn.), 77.8 (mj.), 77.6 (mn.), 73.2 (mj.), 72.9 (mn.), 66.1 (mn.), 65.4 (mj.), 39.6 (mj.), 39.4 (mn.), 38.9 (mn.), 37.9 (mn.), 37.8 (mj.), 36.5 (mj.), 35.3 (mj.), 34.3 (mn.), 30.4 (mn.), 30.3 (mj.), 27.7 (mn.), 27.6 (mj.), 26.96 (mj.), 26.86 (mn.), 26.14 (mn.), 26.13 (mj.), 24.6 (mn.), 24.21 (mn.), 24.19 (mj.), 23.9 (mj.), 23.7 (mn.), 23.3 (mj.), 21.1 (mn.), 21.0 (mj.), 19.8 (mn.), 19.6 (mj.), 15.54 (mn.), 18.53 (mj.), 16.2 (mn.), 16.1 (mj.), -4.9 (mj.), -5.07 (mn.), -5.09 (mn.), -5.2 (mj.) ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₂₆H₄₈O₂SiNa [M+Na]⁺: 443.3321, gefunden: 443.3327.

R_f = 0.38 und 0.43 (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 50:1)⁸⁵.

[α]_D²⁰ = +5 (c 1, Chloroform).

Alkohol 249



Zu einer Lösung von TBS-Ether **250** (0.18 g, 0.43 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (4.3 mL, 0.1 M) wird bei 0 °C Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in Tetrahydrofuran, 1.7 mL, 1.72 mmol, 4.0 Äq.) gegeben. Das Kühlbad wird nach 5 min entfernt und die Reaktionslösung für 11 h gerührt. Es wird mit

⁸⁴ Auf dieser Stufe kann nicht bestimmt werden, von welchem Diastereomer ein leichter Überschuss vorliegt.

⁸⁵ Trotz des *R_f*-Wert-Unterschiedes konnten die Diastereomere auf dieser Stufe nicht getrennt werden.

Wasser (5 mL) und Methyl-*tert*-butylether (5 mL) verdünnt und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3 x 5 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Dichlormethan: Methyl-*tert*-butylether = 60:1) liefert Alkohol **syn-249** (66.6 mg, 0.22 mmol, 51%) und Alkohol **anti-249** (29.2 g, 95.0 μ mol, 22%) als farblose Öle.

Analytische Daten für Alkohol **syn-249**:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.53 – 5.50 (m, 1H), 5.43 – 5.39 (m, 1H), 4.40 – 4.34 (m, 1H), 3.73 (dd, $J = 10.8, 3.6$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 10.8, 8.9$ Hz, 1H), 2.42 – 2.33 (m, 1H), 2.21 (bs, 1H), 1.97 – 1.86 (m, 3H), 1.81 – 1.69 (m, 2H), 1.69 – 1.54 (m, 9H), 1.52 – 1.40 (m, 3H), 1.26 – 1.23 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 139.2, 135.7, 128.5, 123.2, 78.2, 72.9, 64.0, 39.5, 37.8, 37.3, 35.5, 30.1, 27.7, 27.0, 24.2, 23.6, 23.4, 20.1, 19.6, 16.1 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 329.2457, gefunden: 329.2462.

$R_f = 0.42$ (Dichlormethan: Methyl-*tert*-butylether = 60:1).

$[\alpha]_D^{20} = -14$ (c 1, Chloroform).

Analytische Daten für Alkohol **anti-249**:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.55 – 5.53 (m, 1H), 5.42 – 5.40 (m, 1H), 4.31 (bs, 1H), 3.73 (dd, $J = 11.0, 3.4$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 11.0, 7.7$ Hz, 1H), 2.43 (t, $J = 14.6$ Hz, 1H), 1.99 – 1.89 (m, 3H), 1.83 – 1.74 (m, 1H), 1.67 – 1.53 (m, 10H), 1.48 – 1.31 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 139.2, 135.6, 128.7, 123.2, 78.2, 72.7, 64.3, 39.4, 39.1, 38.0, 34.8, 30.2, 27.7, 26.7, 24.7, 24.3, 23.4, 20.5, 19.8, 16.2 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 329.2457, gefunden: 329.2462.

$R_f = 0.33$ (Dichlormethan: Methyl-*tert*-butylether = 60:1).

$[\alpha]_D^{20} = -18$ (c 1, Chloroform).

Aufklärung der relativen Stereochemie:

Die Aufklärung der relativen Stereochemie an C2 und C7 für die beiden Oxepine erfolgte mithilfe von NOE-Korrelationen. Dafür wurden jeweils die Protonen H2 und die Methylgruppen an C17 eingestrahlt. Die beobachteten Korrelationen zwischen H2 und CH_3 -17 in dem unpolaren Diastereomer sprechen dafür, dass es sich hierbei um das gewünschte *syn*-Diastereomer **syn-249** handelt. Bei dem polaren Diastereomer handelt es sich somit um **anti-249**.

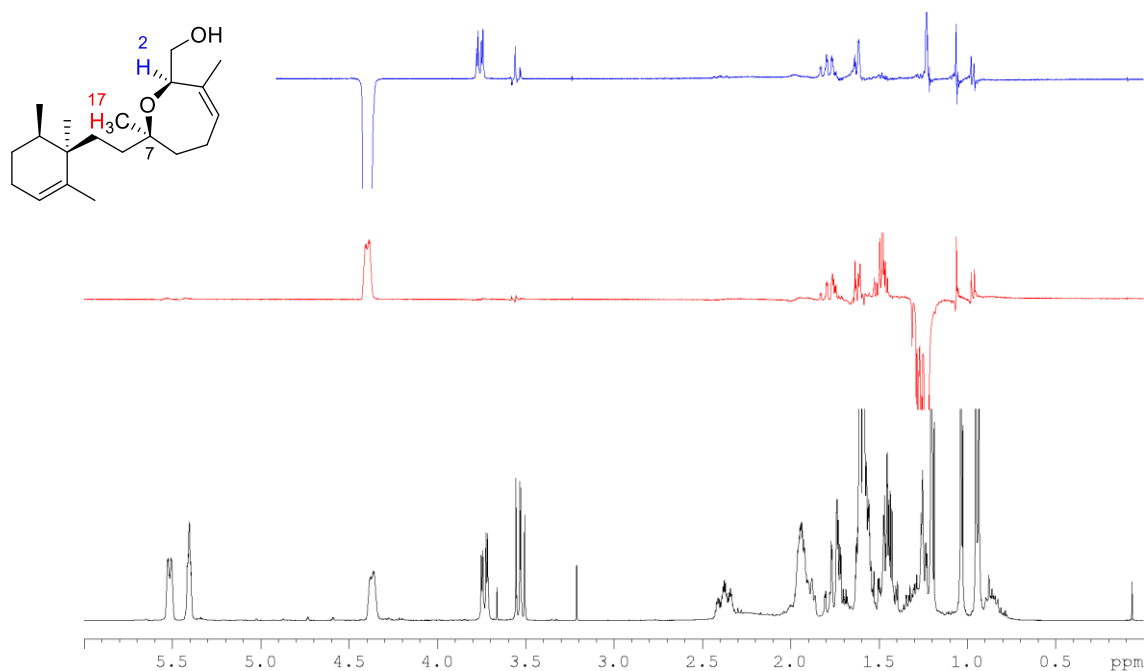


Abbildung 44: Ergebnis der NOE-Experimente für *syn*-249 (unpolares Diastereomer). In schwarz ist das ^1H -NMR Spektrum von *syn*-249 dargestellt. In rot und blau sind jeweils die Differenzspektren nach Einstrahlung auf H2 (blau) und CH_3 -17 (rot) dargestellt.

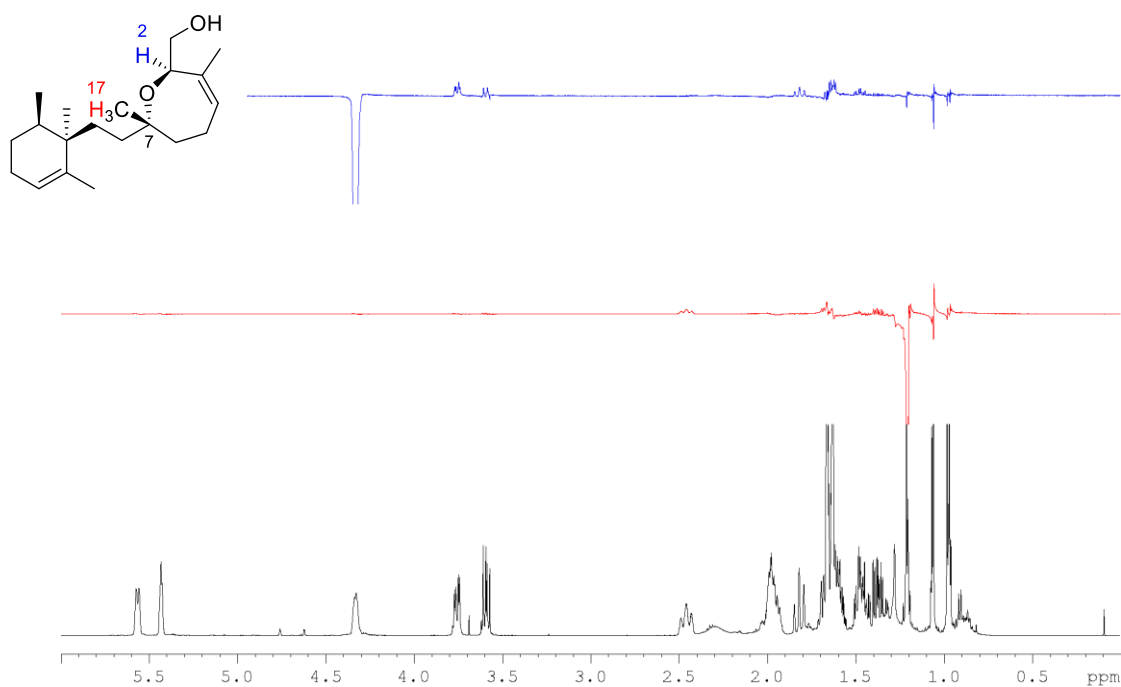
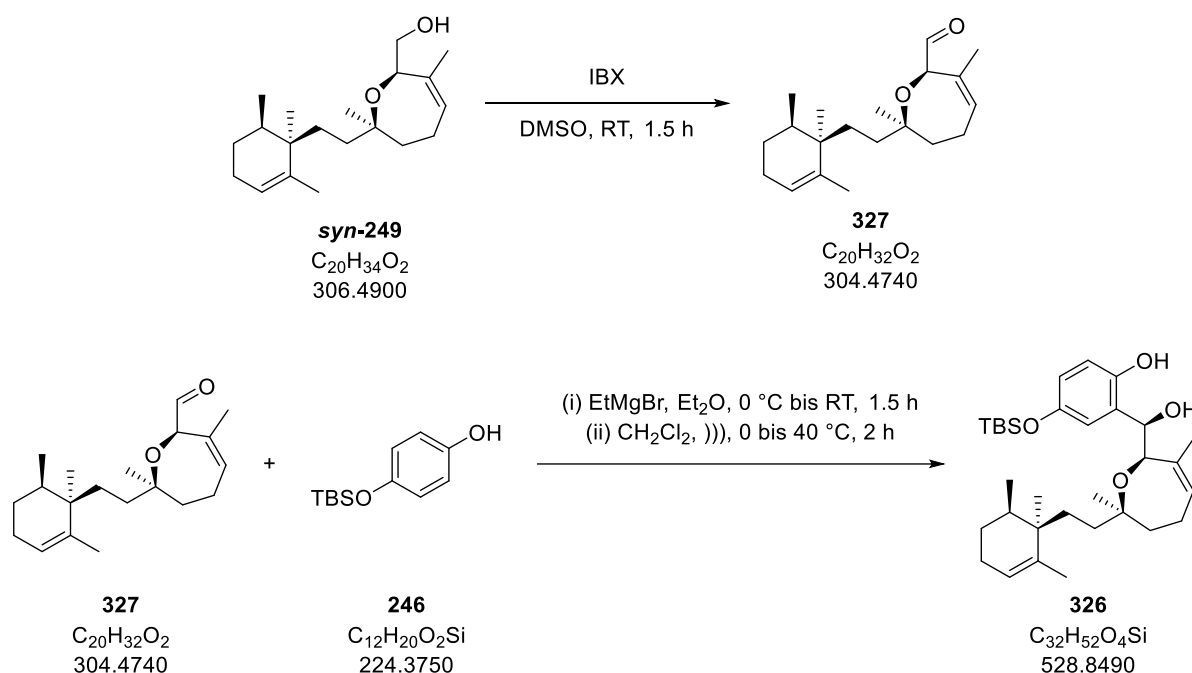


Abbildung 45: Ergebnis der NOE-Experimente für *anti*-249 (polares Diastereomer). In schwarz ist das ^1H -NMR Spektrum von *anti*-249 dargestellt. In rot und blau sind jeweils die Differenzspektren nach Einstrahlung auf H2 (blau) und CH_3 -17 (rot) dargestellt.

Diol **326**


Zu einer Lösung von Alkohol **syn-249** (52.3 mg, 0.17 mmol, 1.0 Äq.) in Dimethylsulfoxid (1.3 mL, 0.13 M) wird 2-Iodoxybenzoesäure (0.19 g, 0.68 mmol, 4.0 Äq.) gegeben und die zunächst entstehende Suspension für 1.5 h gerührt. Es wird mit Methyl-*tert*-butylether (4 mL) verdünnt und wässrige, gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (4 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit Wasser (2 x 2 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 x 2 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 15:1) liefert Aldehyd **327** als gelbliches Öl, welcher ohne weitere Charakterisierung direkt in die nächste Stufe eingesetzt wird.

Zu einer Lösung von TBS-Hydrochinon **246** (0.15 g, 0.68 mmol, 4.0 Äq.) in Diethylether (1.3 mL, 0.13 M) wird bei 0 °C Ethylmagnesiumbromid (3 M in Diethylether, 0.22 mL, 0.68 mmol, 4.0 Äq.) getropft. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktionslösung für 1.5 h gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum unter inerten Bedingungen entfernt, wobei sich ein weißer Schaum bildet, welcher im Hochvakuum für 1 h getrocknet wird. Bei 0 °C wird der Rückstand in Dichlormethan (1.0 mL, 0.17 M) gelöst. Zu der farblosen Lösung wird bei 0 °C der erhaltene Aldehyd **327** in Dichlormethan (1.5 mL, 0.11 M) getropft, wobei sich die Lösung orange färbt. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktionsmischung im Ultraschallbad über 30 min auf 35 °C aufgewärmt. Anschließend wird die Reaktionslösung für 2 h bei 33-40 °C⁸⁶ im Ultraschallbad belassen. Es werden wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (3 mL) und Methyl-*tert*-butylether (3 mL) zugegeben, die Phasen werden

⁸⁶ Die Temperaturspanne kommt zustande, da das Ultraschallbad selbstständig aufwärmt und immer wieder etwas Eis nachgegeben wird, um die Temperatur nicht über 40 °C ansteigen zu lassen.

getrennt und die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (3 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 2:1) liefert Diol **326** (36.3 mg, 68.6 μmol , 40% über zwei Stufen) als gelbliches Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.73 (bs, 1H), 6.75 – 6.72 (m, 1H), 6.69 – 6.64 (m, 1H), 6.52 – 6.51 (m, 1H), 5.67 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.93 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 2.91 (bs, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.00 – 1.86 (m, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.66 – 1.52 (m, 6H), 1.58 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.49 – 1.40 (m, 1H), 1.36 – 1.31 (m, 1H), 1.14 – 1.08 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.15 (s, 6H) ppm.

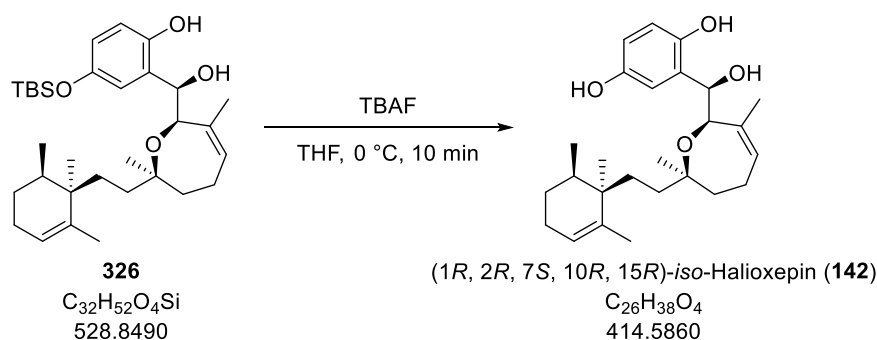
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 150.4, 148.5, 139.2, 135.8, 130.1, 127.4, 123.2, 120.4, 119.7, 118.4, 79.2, 77.2, 76.6, 39.5, 37.7, 36.4, 35.5, 30.1, 27.6, 26.9, 25.9, 24.1, 23.5, 22.4, 21.7, 19.6, 18.3, 16.0, -4.30, -4.31 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 551.3533, gefunden: 551.3529.

$R_f = 0.43$ (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 2:1).

$[\alpha]_D^{22} = -25$ (c 1, Chloroform).

(1*R*, 2*R*, 7*S*, 10*R*, 15*R*)-*iso*-Halioxepin (**142**)



TBS-Ether (**326**) (13.0 mg, 24.6 μmol , 1.0 Äq.) wird in Tetrahydrofuran (2.5 mL, 0.01 M) gelöst und es wird für 3 min Argon durch die Lösung geblubbert. Anschließend wird auf 0 °C gekühlt und Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in Tetrahydrofuran, 0.12 mL, 0.12 mmol, 5.0 Äq) zugegeben, wobei sich die Lösung gelb färbt. Nach 10 min wird mit Essigsäureethylester (5 mL) und Wasser (2 mL) verdünnt und wässrige, gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester (2 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes

(Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 2:1) liefert (1*R*, 2*R*, 7*S*, 10*R*, 15*R*)-*iso*-Halioxepin (**142**) (5.6 mg, 13.5 μ mol, 55%) als oranges Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)⁸⁷: δ 7.64 (bs, 1H), 6.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 8.6, 3.0$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.70–5.64 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.55 (bs, 1H), 4.45 (s, 1H), 2.96 (bs, 1H), 2.50–2.40 (m, 1H), 2.01–1.85 (m, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.71–1.51 (m, 9H), 1.49–1.41 (m, 1H), 1.37–1.31 (m, 1H), 1.15–1.08 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.79 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3)⁸⁷: δ 149.8, 148.7, 139.2, 135.7, 130.1, 127.9, 123.1, 118.4, 115.8, 115.2, 79.1, 77.1, 76.2, 39.5, 37.7, 36.8, 35.6, 30.1, 27.6, 26.8, 24.1, 23.5, 22.4, 21.6, 19.6, 16.0 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 437.2668, gefunden: 437.2682.

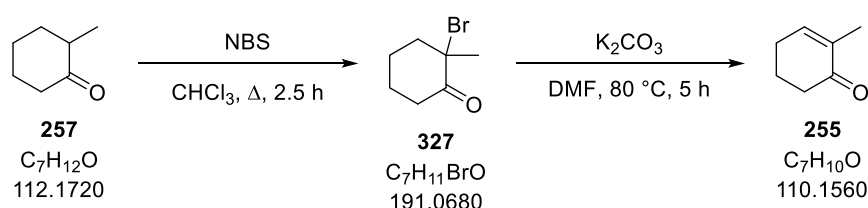
$R_f = 0.32$ (Petrolether: Essigsäureethylester = 2:1).

$[\alpha]_D^{23} = -25$ (c 0.1, Methanol).

4.4.4 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.4.4

4.4.4.1 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.4.4.2

Enon **255**^[156]



2-Methylcyclohexanon (**257**) (12.0 mL, 11.2 g, 0.10 mol, 1.0 Äq.) wird unter Luftatmosphäre über 10 min zu *N*-Bromsuccinimid (21.4 g, 0.12 mol, 1.2 Äq.) in Chloroform (0.40 L, 0.25 M) getropft und die resultierende Suspension für 2.5 h unter Rückfluss erhitzt. Die erhaltene orangefarbene Lösung wird auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und anschließend *in vacuo* konzentriert, bis ein Feststoff ausfällt. Es wird Pentan (0.15 L) zugegeben und über Celite (Pentan) filtriert. Das Filtrat wird *in vacuo* konzentriert, wobei ein orangefarbener Rückstand erhalten wird, der ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

Der zuvor erhaltene Rückstand wird unter Luftatmosphäre in *N,N*-Dimethylformamid (0.20 L, 0.5 M) gelöst und es wird Kaliumcarbonat (41.5 g, 0.30 mol, 3.0 Äq.) zugegeben. Die Mischung wird für 5 h bei 80 °C gerührt und anschließend wieder abkühlen gelassen. Es wird Wasser (0.20 L) zugegeben und mit Diethylether (0.20 L) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (2 x 0.20 L) extrahiert. Die vereinten organischen werden nacheinander mit wässriger

⁸⁷ Chloroform-*d*1 wurde zuvor durch basisches Aluminium-(III)-oxid filtriert, da sonst teilweise Zersetzung des Produktes beobachtet wurde.

Salzsäure (1 M, 40 mL), Wasser (2 x 0.20 L) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 x 0.20 L) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. 2-Methylcyclohex-2-enon (**255**) (10.7 g, 96.9 mmol, 97% über zwei Stufen) wird als orangefarbens Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.75 – 6.73 (m, 1H), 2.42 (dd, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.34 – 2.30 (m, 2H), 2.01 – 1.95 (m, 2H), 1.78 – 1.76 (m, 3H) ppm.

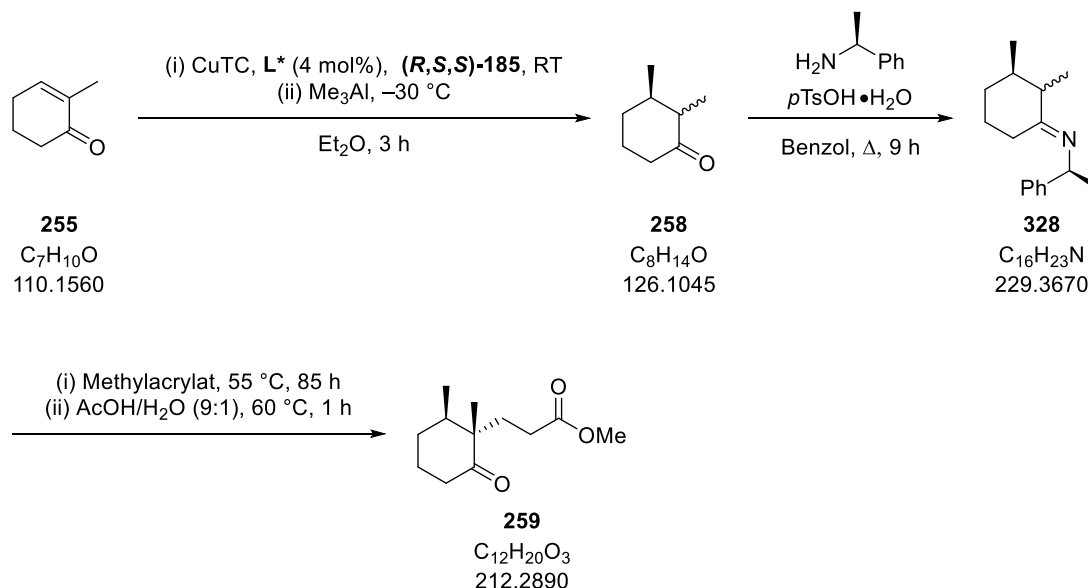
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 200.2, 145.7, 135.9, 38.5, 26.2, 23.4, 16.2 ppm.

EI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 110.0733, gefunden: 110.0733.

$R_f = 0.31$ (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 3:1).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[156]

Ketoester **259**^[153,154]



Kupfer(I)-thiophen-2-carboxylat (0.37 g, 1.94 mmol, 2 mol%) wird zu einer Lösung aus Phosphoramidit-Ligand (**R,S,S**)-**185** (2.09 g, 3.87 mmol, 4 mol%) in Diethylether (0.15 L, 0.65 M) gegeben und die Lösung für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Es wird auf -30 °C gekühlt und nach 10 min wird Trimethylaluminium (2 M in Heptan, 58 mL, 0.12 mol, 1.2 Äq.) über 10 min zugegeben. Anschließend wird 2-Methylcyclohex-2-enon (**255**) (10.7 g, 96.9 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (21.0 mL, 4.6 M) über 10 min zu der Mischung gegeben. Die resultierende gelbe Lösung wird für 2.5 h bei -30 °C gerührt und anschließend vorsichtig wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (0.25 L) zugegeben. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur wird über Celite (Diethylether) filtriert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (2 x 0.20 L) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (0.10 L) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo*

konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan: Diethylether = 10:1) des Rückstandes liefert Keton **258** (7.46 g, 59.2 mmol, 61%, 96%*ee*, 1.3:1 = *anti:syn*⁸⁸)⁸⁹ als farbloses Öl.

Zu einer Lösung von Keton **258** (7.46 g, 59.2 mmol, 1.0 Äq.) in Benzol (79 mL, 0.75 M) werden nacheinander (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin (8.6 mL, 8.10 g, 66.8 mmol, 1.1 Äq.) und *para*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (1.01 g, 5.32 mmol, 0.1 Äq.) gegeben. Die resultierende Lösung wird für 9 h am Wasserabscheider erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Petrolether (80 mL) verdünnt und mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15 mL), Wasser (15 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird *in vacuo* konzentriert und der erhaltene Rückstand ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Zu dem erhaltenen Rückstand wird unter Luftatmosphäre bei 0 °C Acrylsäuremethylester (16.0 mL, 15.3 g, 0.18 mol, 3.0 Äq.) getropft und anschließend Hydrochinon (10.0 mg, 90.8 µmol, 0.2 mol%) zugegeben. Nach 5 min bei 0 °C wird das Kühlbad entfernt und die Mischung in einem verschlossenen Kolben auf 55 °C erwärmt. Nach 85 h wird die Mischung abkühlen gelassen und mit einer 9:1-Mischung aus Essigsäure und Wasser (60 mL, 1 M) versetzt. Der Kolben wird erneut verschlossen und die Mischung für 1 h bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Diethylether (0.10 L) und Wasser (0.10 L) verdünnt und portionsweise Natriumcarbonat (50 g) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 75 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger Salzsäure (1 M, 20 mL), wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (40 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan: Diethylether = 10:1 → 5:1) des Rückstandes liefert Ketoester **259** (6.71 g, 31.6 mmol, 53% über zwei Stufen, *dr* > 19:1) als gelbliches Öl.⁹⁰

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.66 (s, 3H), 2.47 – 2.39 (m, 1H), 2.37 – 2.17 (m, 3H), 2.04 – 1.91 (m, 2H), 1.87 – 1.75 (m, 3H), 1.71 – 1.54 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 215.4, 174.5, 51.7, 51.5, 38.7, 38.3, 30.7, 29.3, 29.1, 24.6, 18.7, 15.5 ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₁₂H₂₀O₃Na [M+Na]⁺: 235.1310, gefunden: 235.1312.

R_f = 0.32 (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 2:1).

[α]_D²⁰ = -15 (c 1, Chloroform).

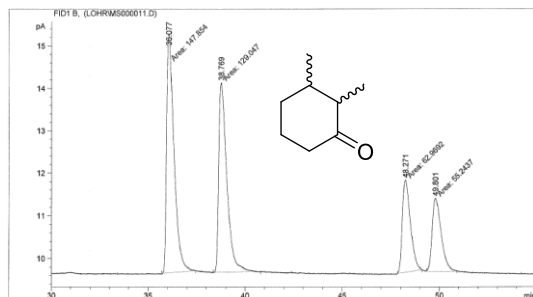
⁸⁸ Bestimmt aus dem ¹H-NMR-Spektrum von Keton **258**.

⁸⁹ Darüber hinaus wird weiteres Keton **258** (1.52 g Mischfraktion) isoliert, welches jedoch nicht vollständig gereinigt werden konnte. Diese Fraktion wurde gesondert unter den gleichen Bedingungen weiter zu Ketoester **259** (1.31 g, 6.19 mmol) umgesetzt.

⁹⁰ Nicht umgesetztes Keton **258** (< 1.93g; < 15.3 mmol) wird reisoliert und erneut in die Reaktionssequenz eingesetzt. Ein UV-aktiver Spot lässt sich unter den Bedingungen nicht abtrennen, stört bei einer erneuten Umsetzung jedoch nicht.

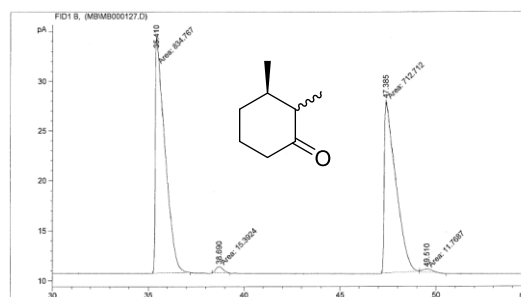
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[154]

Chirale GC für Keton 258⁹¹: Hydrodex®-β-6TBDM (25 m x 0.25 mm x 0.25 μm); N₂: 1.3 mL/min; 0.3 °C/min, 50-75 °C) *trans*-Produkt: t_{R1} = 35.4 min (2*S*,3*R*), t_{R2} = 38.7 min (2*R*,3*S*); *cis*-Produkt: t_{R1} = 47.4 min (2*R*,3*R*), t_{R2} = 49.5 min (2*S*,3*S*); er 2:99.



| Peak # | RetTime [min] | Type | Width [min] | Area [pA*s] | Height [pA] | Area % |
|--------|---------------|------|-------------|-------------|-------------|----------|
| 1 | 36.077 | MM | 0.4387 | 147.85432 | 5.61707 | 37.42066 |
| 2 | 38.769 | MM | 0.4828 | 129.04692 | 4.45507 | 32.66067 |
| 3 | 48.271 | MM | 0.4856 | 62.96921 | 2.16140 | 15.93697 |
| 4 | 49.801 | MM | 0.5360 | 55.24372 | 1.71762 | 13.98171 |

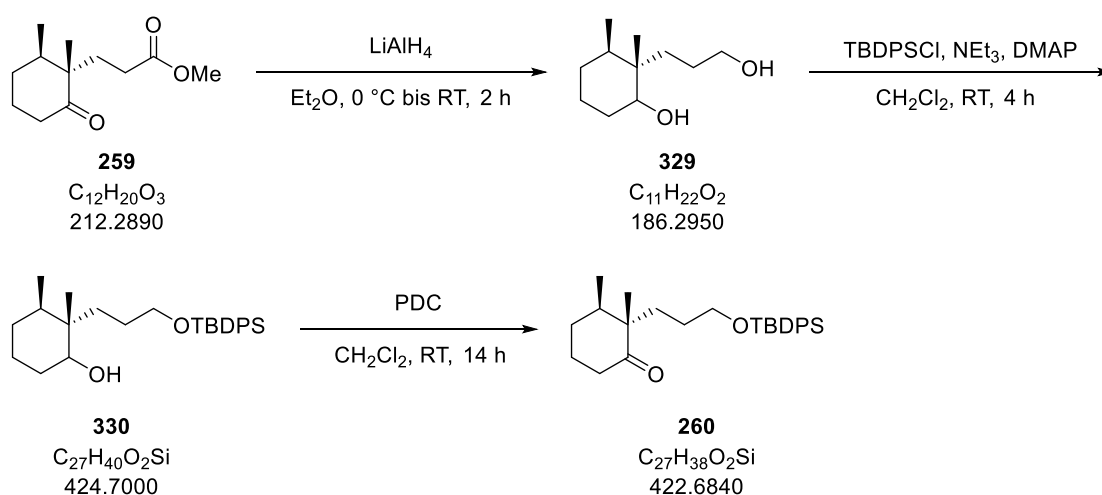
Totals : 395.11417 13.95117



| Peak # | RetTime [min] | Type | Width [min] | Area [pA*s] | Height [pA] | Area % |
|--------|---------------|------|-------------|-------------|-------------|----------|
| 1 | 35.410 | MM | 0.5859 | 834.76740 | 23.74713 | 53.01320 |
| 2 | 38.690 | MM | 0.4096 | 15.39237 | 6.26370e-1 | 0.97752 |
| 3 | 47.385 | MM | 0.6858 | 712.71210 | 17.32090 | 45.26189 |
| 4 | 49.510 | MM | 0.5647 | 11.76875 | 3.47369e-1 | 0.74739 |

Totals : 1574.64061 42.04176

Keton 260^[155]



Ketoester **260** (6.71 g, 31.6 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (30 mL) wird bei 0 °C über 15 min zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (1.80 g, 47.5 mmol, 1.5 Äq.) in Diethylether (0.13 L, 0.24 M) getropft. Das Kühlbad wird entfernt und die Mischung wird für 1 h gerührt. Es wird auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise (!) Wasser (5 mL) und wässrige Natriumhydroxid-Lösung (2 M, 2.5 mL) zugegeben. Das Kühlbad wird entfernt, es wird 1 h gerührt und anschließend Natriumsulfat zugegeben. Der weiße Feststoff wird nach 15 min durch Celite® abfiltriert (Diethylether) und das Filtrat *in vacuo* konzentriert, welches Diol **329** liefert.

⁹¹ Das Racemat für diese Messungen wurde von Alina Eggert aus der Arbeitsgruppe Kalesse zur Verfügung gestellt. Es wurde unter gleichen Bedingungen wie die enantiomerenreine Verbindung dargestellt, wobei eine 1:1-Mischung des (*R,S,S*)-**185**-Liganden und seines Enantiomeres eingesetzt wurde.

Der erhaltene Rückstand wird in Dichlormethan (0.16 L, 0.2 M) gelöst und es werden nacheinander Triethylamin (9.0 mL, 6.40 g, 63.3 mmol, 2.0 Äq.), *tert*-Butyldiphenylchlorosilan (10.0 mL, 10.4 g, 38.0 mmol, 1.2 Äq.) und 4-(Dimethylamino)-pyridin (0.39 g, 3.16 mmol, 0.1 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 4 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf 0 °C gekühlt. Es werden Wasser (20 mL) und Methyl-*tert*-butylether (50 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 x 20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert, welches TBDPS-Ether **330** liefert.

Der erhaltene Rückstand wird unter Luftatmosphäre in Dichlormethan (0.16 L, 0.2 M) gelöst und mit Pyridiniumdichromat (13.7 g, 36.4 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Die dunkelrote Reaktionsmischung wird für 14 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Diethylether (80 mL) verdünnt. Es wird über Celite® (Diethylether) filtriert und das Filtrat *in vacuo* konzentriert. Der Rückstand wird auf Kieselgel geladen und anschließende säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 20:1) liefert Keton **260** (11.9 g, 28.1 mmol, 89% über 3 Stufen) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.67 – 7.64 (m, 4H), 7.44 – 4.35 (m, 6H), 3.70 – 3.58 (m, 2H), 2.34 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.95 – 1.84 (m, 3H), 1.76 – 1.62 (m, 3H), 1.56 – 1.47 (m, 2H), 1.41 – 1.32 (m, 1H), 1.05 (s, 9H), 0.97 (s, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

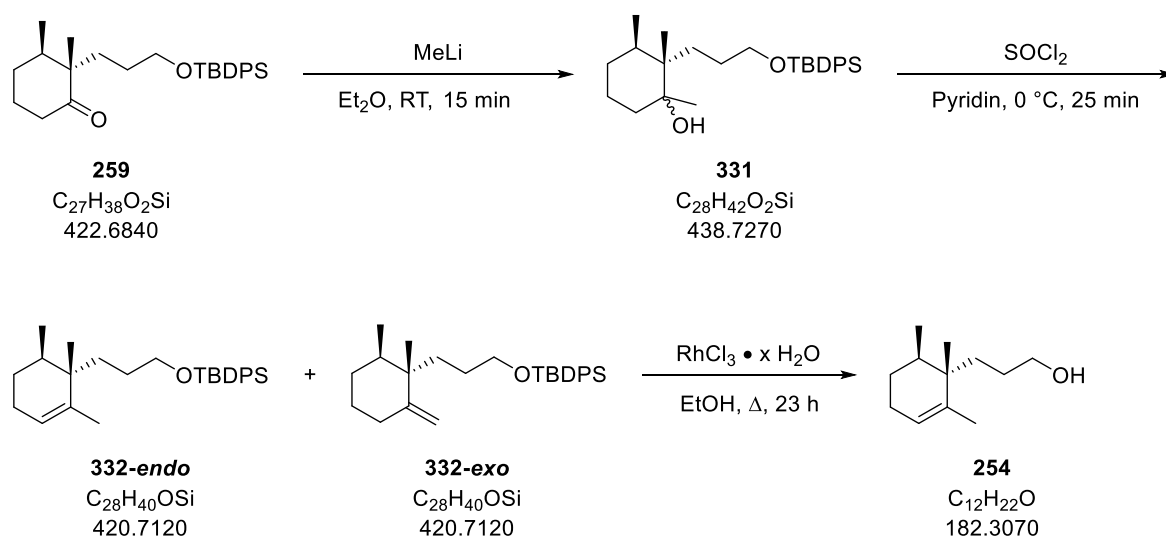
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 216.2, 135.72, 135.70, 134.18, 134.16, 129.7, 127.7, 64.4, 52.0, 38.8, 38.4, 32.8, 28.8, 27.4, 27.0, 23.9, 19.3, 19.2, 15.6 ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₂₇H₃₈O₂SiNa [M+Na]⁺: 445.2539, gefunden: 445.2537.

R_f = 0.39 (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 5:1).

[α]_D²⁴ = +2 (c 1, Chloroform).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[155]

Alkohol 254^[157]


Methyllithium (1.6 M in Diethylether, 35 mL, 56.3 mmol, 2.0 Äq.) wird zügig zu einer Lösung von Keton **259** (11.9 g, 28.1 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (0.14 L, 0.2 M) getropft.⁹² Nach 15 min wird mit Diethylether (50 mL) verdünnt und sehr vorsichtig wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (30 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (30 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Der Rückstand wird erneut in Diethylether (0.14 L, 0.2 M) gelöst und es wird zügig Methyllithium (1.6 M in Diethylether, 35 mL, 56.3 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben.⁹² Nach 15 min wird mit Diethylether (50 mL) verdünnt und sehr vorsichtig wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (30 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (30 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert, welches Alkohol **254** liefert.

Der zuvor erhaltene Rückstand wird unter Luftatmosphäre in Pyridin (0.14 L, 0.15 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird über 10 min Thionylchlorid (5.0 mL, 8.37 g, 70.3 mmol, 2.5 Äq.) zugetropft. Nach weiteren 15 min bei 0 °C wird mit Methyl-*tert*-Butylether (0.14 L) verdünnt und wässrige gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (0.10 L) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger Kaliumhydrogensulfat-Lösung (1 M, 4 x 0.25 L), Wasser (0.25 L) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 x 0.25 L) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether)

⁹² Die Mischung schäumt und siedet dabei leicht.

des Rückstandes liefert Olefin **332** (10.5 g, 25.0 mmol, 89% über 2 Stufen; 1.7:1 = **332-endo:332-exo**) als farbloses Öl.

Zu einer Lösung von Olefin **332** (10.5 g, 25.0 mmol, 1.0 Äq.) in absolutem Ethanol (0.25 L, 0.1 M) wird unter Luftatmosphäre Rhodiumtrichlorid Hydrat (1.25 g, 50 mg/mmol) gegeben. Der Reaktionskolben wird verschlossen und die weinrote Mischung für 23 h⁹³ bei 80 °C gerührt. Die schwarze Suspension wird abkühlen gelassen, mit Diethylether (0.30 L) verdünnt und über Celite® (Diethylether) filtriert. Das Filtrat wird mit Wasser (2 x 0.20 L) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 x 0.20 L) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert.⁹⁴ Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 3:1 → 2:1) des Rückstandes liefert Alkohol **254** (3.48 g, 19.1 mmol, 76%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.42 (bs, 1H), 3.66 – 3.57 (m, 3H), 2.01 – 1.88 (m, 2H), 1.73 – 1.66 (m, 1H), 1.60 – 1.59 (m, 3H), 1.56 – 1.48 (m, 1H), 1.46 – 1.37 (m, 4H), 1.30 – 1.21 (m, 1H), 0.86 (s, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 139.6, 124.4, 63.9, 40.4, 33.5, 32.5, 27.7, 27.1, 25.6, 21.1, 19.3, 16.0 ppm.

EI-HRMS: *m/z* calc. für C₁₂H₂₂O [M]⁺: 182.1671, gefunden: 182.1670.

R_f = 0.13 (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 5:1).

[α]_D²⁴ = +56 (c 1, Chloroform).

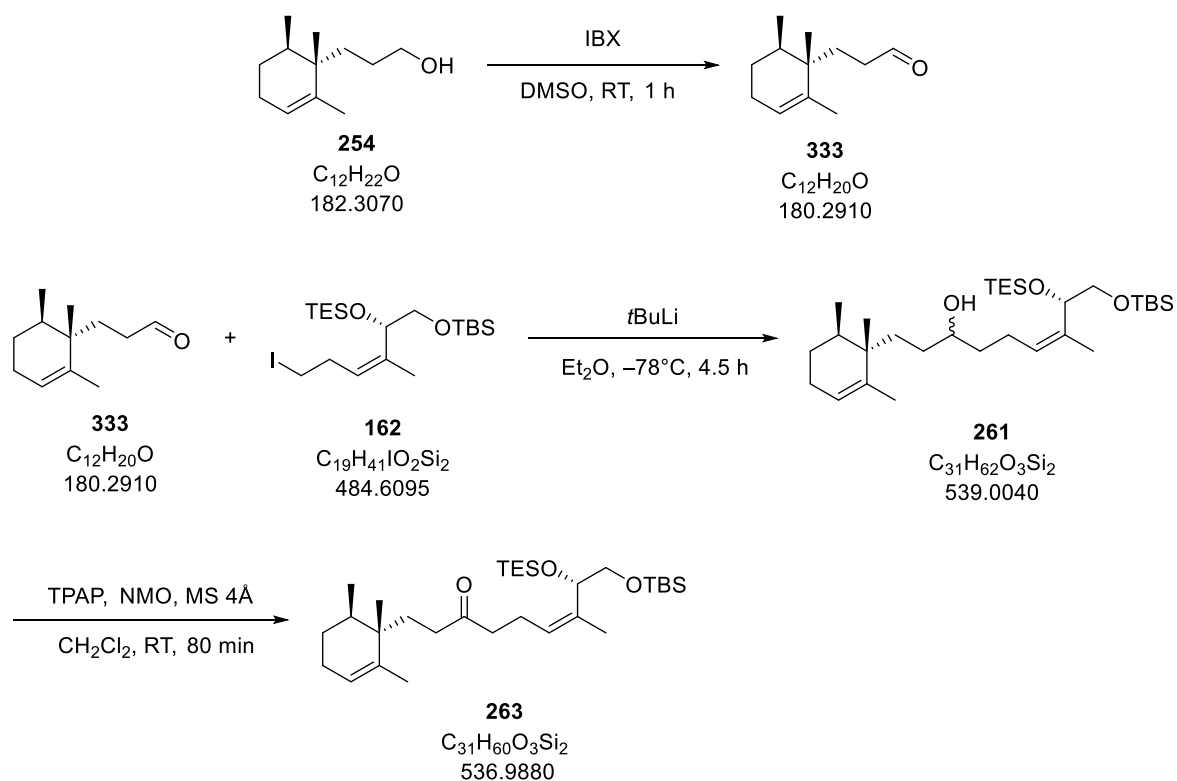
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[155]

⁹³ Eine Reaktionskontrolle kann hierbei nicht mittels Dünnschichtchromatographie erfolgen, da beide Doppelbindungsisomere den gleichen R_f-Wert aufweisen. Die Reaktion wird deshalb über NMR verfolgt. Hierfür werden 0.1 mL der Reaktionsmischung entnommen und über etwas Kieselgel filtriert (Methyl-*tert*-butylether). Nach Entfernen des Lösungsmittels wird eine ¹H-NMR-Messung durchgeführt.

⁹⁴ Ein Druck von 90 mbar wurde hierbei nicht unterschritten.

4.4.4.2 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.4.4.3

Keton 263



Zu einer Lösung von Alkohol **254** (1.20 g, 6.60 mmol, 1.0 Äq.) in Dimethylsulfoxid (44 mL, 0.15 M) wird 2-Iodoxybenzoesäure (4.62 g, 16.5 mmol, 2.5 Äq.) gegeben und die zunächst entstehende Suspension für 1 h gerührt. Es wird mit Methyl-*tert*-butylether (50 mL) verdünnt und wässrige, gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit Wasser (2 x 45 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 x 45 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 10:1) liefert Aldehyd **333** (0.97 g, 5.38 mmol, 82%) als farbloses Öl, welcher ohne weitere Charakterisierung direkt in die nächste Stufe eingesetzt wird.

Zu einer Lösung von Iodid **162** (2.12 g, 4.38 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (22 mL, 0.20 M) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Lichtausschluss über 5 min *tert*-Butyllithium (1.6 M in Pentan, 5.5 mL, 8.76 mmol, 2.0 Äq.) getropft und die Lösung für 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wird über 10 min Aldehyd **333** (0.97 g, 5.38 mmol, 1.2 Äq.) in Diethylether (22 mL, 0.20 M) zugetropft, das Trockeneis aus dem Kältebad entfernt und die Mischung über 3 h auf $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufwärmen gelassen. Es wird wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (15 mL) zugegeben. Nach Aufwärmen werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter

Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 30:1 → 20:1) des Rückstandes liefert Alkohol **261**⁹⁵ (1.68 g, 3.11 mmol, 71%; als nicht trennbare Mischung mit Alkohol **262**⁹⁶: 2.8:1 = **261:262**; 1.94 g Gesamtmasse) als farbloses Öl.

4Å-Molsieb (2.74 g, 0.88 g/mmol **261**) wird in den Reaktionskolben gegeben und mit ausgeheizt. Es werden Alkohol **261** (1.68 g, 3.11 mmol, 1.0 Äq.; in einer 2.8:1-Mischung mit **262**, insg. 1.94 g) in Dichlormethan (10.0 mL, 0.3 M) und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (1.09 g, 9.33 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben und die Mischung für 1 h gerührt. Anschließend wird Tetrapropylammoniumperruthenat (55.0 mg, 0.16 mmol, 5 mol%) zugegeben und für weitere 20 min gerührt. Es wird Kieselgel zugegeben und *in vacuo* konzentriert. Der erhaltene Feststoff wird auf eine Chromatographiesäule aufgetragen und gereinigt (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 50:1). Keton **263** (1.54 g, 2.86 mmol, 92%; als nicht trennbare Mischung mit Keton **264**⁹⁶: 2.4:1 = **263:264**; 1.82 g Gesamtmasse) wird als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):⁹⁷ δ 5.45 (s, 1H), 5.15 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.52 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 10.0, 6.5 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 10.0, 6.5 Hz, 1H), 2.45 – 2.25 (m, 5H), 2.16 – 2.04 (m, 1H), 1.99 – 1.90 (m, 2H), 1.71 – 1.62 (m, 2H), 1.64 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.58 – 1.49 (m, 1H), 1.56 (q, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.46 – 1.38 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.7 Hz, 9H), 0.88 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.85 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.58 (q, *J* = 7.7 Hz, 6H), 0.03 (s, 6H) ppm.

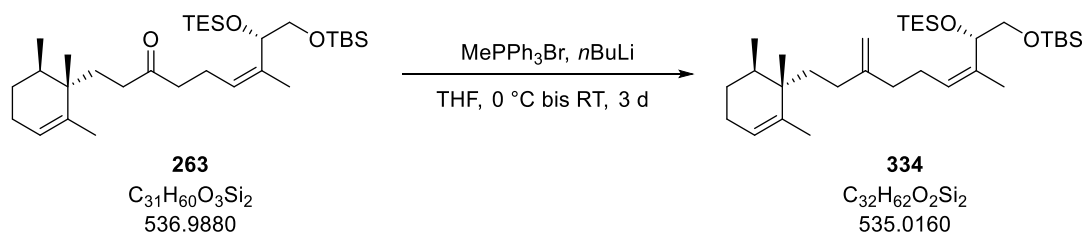
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):⁹⁷ δ 210.9, 139.0, 136.8, 125.7, 125.1, 71.2, 66.4, 43.2, 40.3, 38.2, 33.8, 29.7, 27.1, 26.1, 25.7, 22.2, 20.9, 19.2, 18.6, 18.3, 16.0, 7.0, 4.9, -5.1, -5.2 ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₃₁H₆₀O₃Si₂Na [M+Na]⁺: 559.3979, gefunden: 559.3972.

R_f = 0.45 (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 15:1).

[α]_D²⁴ = +12 (c 1, Chloroform).

Olefin 334



Zu einer Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid (4.09 g, 11.4 mmol, 4.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (14.0 mL, 0.2 M) wird bei 0 °C über 5 min *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 4.6 mL,

⁹⁵ Als 1:1-Mischung der C7-Diastereomere.

⁹⁶ Das Verhältnis wurde aus dem ¹H-NMR ermittelt.

⁹⁷ Es sind nur die Daten für das gewünschte Produkt **263** angegeben.

11.4 mmol, 4.0 Äq.) getropft. Das Kühlbad wird entfernt, es wird für 1.5 h gerührt und anschließend Keton **263** (1.54 g, 2.86 mmol, 1.0 Äq.; in einer 2.4:1-Mischung mit **264**, 1.82 g Gesamtmasse) in Tetrahydrofuran (14.0 mL, 0.2 M) über 10 min zugegeben. Es wird für 3 d gerührt und dann wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (10 mL) zugegeben und mit Methyl-*tert*-butylether (10 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 100:1) liefert Olefin **334** (1.29 g, 2.42 mmol, 85%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.42 (bs, 1H), 5.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.55 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 2.26 – 1.90 (m, 7H), 1.76 – 1.70 (m, 1H), 1.63 – 1.63 (m, 4H), 1.61 – 1.59 (m, 3H), 1.56 – 1.42 (m, 4H), 0.94 (t, *J* = 7.8 Hz, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.871 (s, 3H), 0.867 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.62 – 0.56 (m, 6H), 0.03 (s, 6H) ppm.

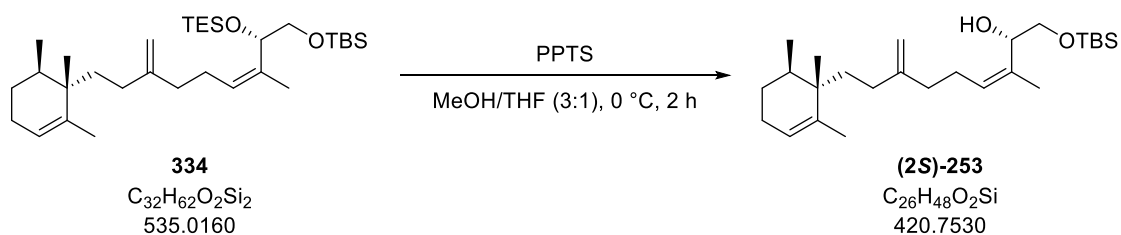
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 150.6, 139.7, 135.7, 127.1, 124.3, 108.5, 71.5, 66.5, 40.5, 36.6, 35.1, 33.4, 30.8, 27.2, 26.3, 26.2, 25.7, 21.2, 19.3, 18.6, 18.3, 16.0, 7.0, 5.0, -5.1, -5.2 ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₃₂H₆₂O₂Si₂Na [M+Na]⁺: 557.4186, gefunden: 557.4184.

R_f = 0.26 (Petrolether).

[α]_D²⁴ = +18 (c 1, Chloroform).

Allylkohol (2S)-253



Zu einer Lösung von Olefin **334** (1.29 g, 2.42 mmol, 1.0 Äq.) in einer Mischung aus Tetrahydrofuran (12.0 mL, 0.20 M) und Methanol (36 mL, 0.07 M) bei 0 °C wird Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (60.3 mg, 0.24 mmol, 0.1 Äq.) gegeben und die resultierende Lösung für 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wird mit Methyl-*tert*-butylether (20 mL) und wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) verdünnt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes

(Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 15:1) liefert Allylalkohol **(2S)-253** (0.95 g, 2.26 mmol, 93%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.42 (s, 1H), 5.30 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.57 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.51 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 2.26 – 2.17 (m, 1H), 2.15 – 2.02 (m, 3H), 1.99 – 1.84 (m, 3H), 1.76 – 1.62 (m, 2H), 1.70 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.60 – 1.59 (m, 3H), 1.56 – 1.38 (m, 4H), 0.91 (s, 9H), 0.87 (s, 3H), 0.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.09 (s, 6H) ppm.

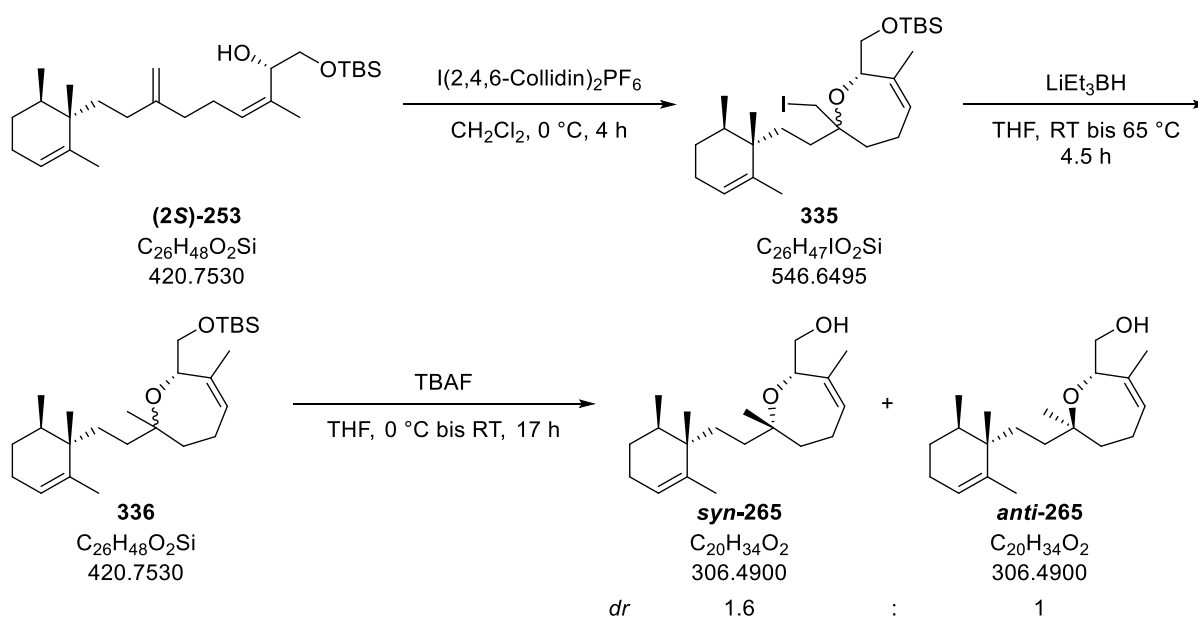
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 150.4, 139.7, 133.8, 128.5, 124.3, 108.7, 70.6, 65.7, 40.5, 36.6, 35.0, 33.4, 30.8, 27.2, 26.1, 26.0, 25.7, 21.2, 19.3, 18.6, 18.4, 16.0, –5.17, –5.23 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 443.3321, gefunden: 443.3321.

$R_f = 0.36$ (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 10:1).

$[\alpha]_D^{31} = +43$ (c 1, Chloroform).

Alkohol 265



Zu einer Lösung von Allylalkohol **(2S)-253** (0.20 g, 0.48 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (9.5 mL, 0.05 M) bei 0 °C wird Bis(2,4,6-trimethylpyridin)iod(I)-hexafluorophosphat (0.37 g, 0.72 mmol 1.5 Äq.) gegeben. Die orange Reaktionslösung wird für insgesamt 4 h bei 0 °C und unter Lichtausschluss gerührt, wobei nach 1.5 h und 2.5 h Bis(2,4,6-trimethylpyridin)iod(I)-hexafluorophosphat (jeweils 0.37 g, 0.72 mmol, 1.5 Äq.) nachgegeben wird. Es wird wässrige, gesättigte Natriumthiosulfat-Lösung (5 mL) zugegeben und mit Wasser (5 mL) und Dichlormethan (5 mL) verdünnt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des

Rückstandes (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 50:1) liefert Iodid **335** (0.23 g, 0.42 mmol, 88%, als Mischung der Diastereomere⁹⁸) als farbloses Öl.

Zu einer Lösung von Iodid **335** (0.23 g, 0.42 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (4.6 mL, 0.1 M) wird Lithiumtriethylborhydrid (1.7 M in Tetrahydrofuran, 2.5 mL, 4.20 mmol, 10 Äq.) getropft und die Lösung für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgefäß mit einem Stopfen verschlossen und die Reaktionsmischung für 4 h bei 65 °C gerührt. Nach Abkühlen auf 0 °C wird noch unter Schutzgas mit Methyl-*tert*-butylether (3 mL) verdünnt und vorsichtig (zunächst tropfenweise!) wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (3 mL) zugegeben. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (3 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 50:1) liefert Oxepin **336** (0.15 g, 0.36 mmol, 86%, als Mischung der Diastereomere⁹⁹) als farbloses Öl.

Zu einer Lösung von TBS-Ether **336** (0.15 g, 0.36 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (3.8 mL, 0.1 M) wird bei 0 °C Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in Tetrahydrofuran, 1.5 mL, 1.50 mmol, 4.0 Äq.) gegeben. Das Kühlbad wird nach 5 min entfernt und die Reaktionslösung für 17 h gerührt. Es wird mit Wasser (3 mL) und Methyl-*tert*-butylether (3 mL) verdünnt und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3 x 3 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (3 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 10:1) liefert Alkohol **syn-265** (58.8 mg, 0.19 mmol, 53%) und Alkohol **anti-265** (35.8 mg, 0.12 mmol, 33%) als farblose Öle.

Analytische Daten für Alkohol **syn-265**:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.51 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.76 – 3.70 (m, 1H), 3.55 – 3.49 (m, 1H), 2.43 – 2.33 (m, 1H), 2.27 (dd, *J* = 9.9, 2.9 Hz, 1H), 2.00 – 1.85 (m, 3H), 1.82 – 1.66 (m, 3H), 1.60 – 1.56 (m, 6H), 1.55 – 1.25 (m, 6H), 1.21 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 139.4, 135.6, 128.5, 124.6, 77.9, 73.0, 64.0, 40.4, 37.6, 34.3, 33.3, 30.9, 27.2, 25.7, 23.6, 23.5, 21.4, 20.1, 19.1, 16.0 ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₂₀H₃₄O₂Na [M+Na]⁺: 329.2457, gefunden: 329.2456.

R_f = 0.20 (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 10:1).

⁹⁸ Das Verhältnis der Diastereomere kann aus dem NMR nicht bestimmt werden, da die Signale der beiden Verbindungen überlagern.

⁹⁹ Das Verhältnis der Diastereomere kann aus dem NMR nicht bestimmt werden, da die Signale der beiden Verbindungen überlagern.

$[\alpha]_D^{31} = +77$ (c 1, Chloroform).

Analytische Daten für Alkohol **anti-265**:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.38 – 4.30 (m, 1H), 3.77 – 3.71 (m, 1H), 3.58 – 3.53 (m, 1H), 2.49 – 2.38 (m, 1H), 2.30 (dd, $J = 8.9, 4.0$ Hz, 1H), 1.99 – 1.85 (m, 3H), 1.81 – 1.64 (m, 3H), 1.63 – 1.53 (m, 7H), 1.48 – 1.33 (m, 4H), 1.24 – 1.18 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 139.4, 135.6, 128.6, 124.4, 78.2, 72.6, 64.2, 40.2, 38.9, 33.3, 33.2, 31.2, 27.1, 25.8, 24.8, 23.4, 21.5, 20.5, 19.3, 15.9 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 329.2457, gefunden: 329.2461.

$R_f = 0.15$ (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 10:1).

$[\alpha]_D^{32} = +74$ (c 1, Chloroform).

Aufklärung der relativen Stereochemie:

Die Aufklärung der relativen Stereochemie an C2 und C7 für die beiden Oxepine erfolgte mithilfe von NOE-Korrelationen. Dafür wurden jeweils die Protonen H2 und die Methylgruppen an C17 eingestrahlt. Die beobachteten Korrelationen zwischen H2 und CH_3 -17 in dem unpolaren Diastereomer sprechen dafür, dass es sich hierbei um das gewünschte *syn*-Diastereomer **syn-265** handelt. Bei dem polaren Diastereomer handelt es sich somit um **anti-265**.

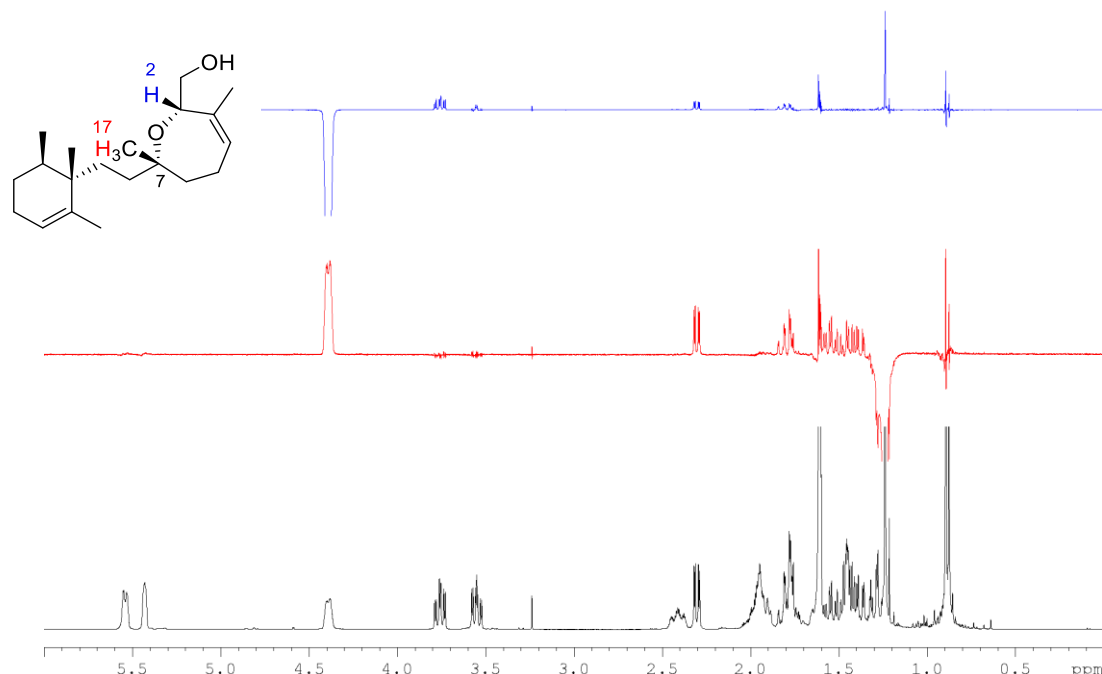


Abbildung 46: Ergebnis der NOE-Experimente für **syn-265** (unpolares Diastereomer). In schwarz ist das $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von **syn-265** dargestellt. In rot und blau sind jeweils die Differenzspektren nach Einstrahlung auf H2 (blau) und CH_3 -17 (rot) dargestellt.

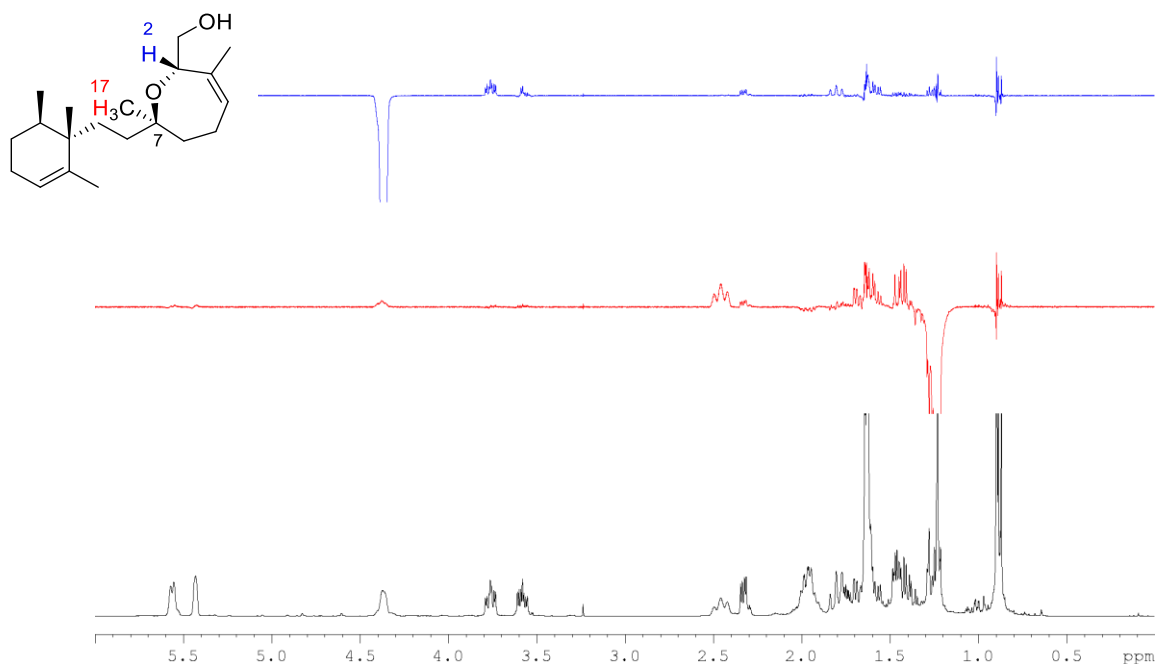
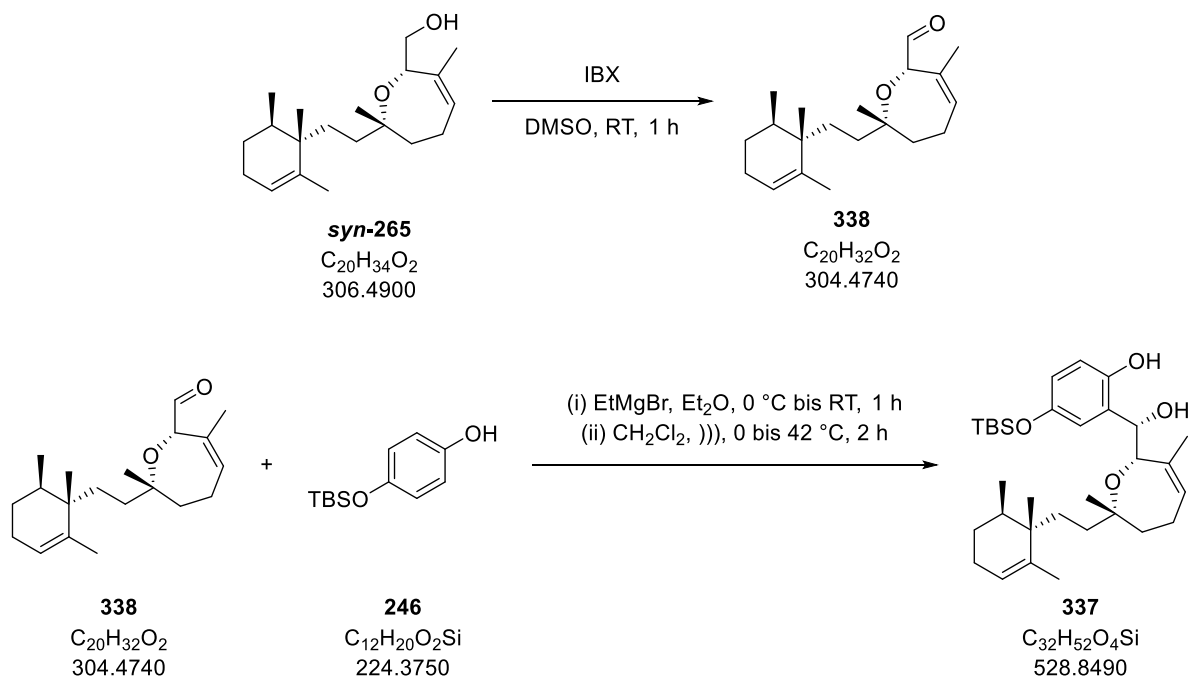


Abbildung 47: Ergebnis der NOE-Experimente für *anti*-265 (polares Diastereomer). In schwarz ist das ^1H -NMR Spektrum von *anti*-265 dargestellt. In rot und blau sind jeweils die Differenzspektren nach Einstrahlung auf H2 (blau) und CH_3 -17 (rot) dargestellt.

Diol 337



Zu einer Lösung von Alkohol *syn*-265 (55.0 mg, 0.18 mmol, 1.0 Äq.) in Dimethylsulfoxid (1.4 mL, 0.13 M) wird 2-Iodoxybenzoesäure (0.20 g, 0.72 mmol, 4.0 Äq.) gegeben und die zunächst entstehende Suspension für 1 h gerührt. Es wird mit Methyl-*tert*-butylether (2 mL) verdünnt und wässrige, gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) zugegeben und die Phasen getrennt.

Die organische Phase wird mit Wasser (2 x 1 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 x 1 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 15:1) liefert Aldehyd **338** als gelbliches Öl, welcher ohne weitere Charakterisierung direkt in die nächste Stufe eingesetzt wird.

Zu einer Lösung von TBS-Hydrochinon **246** (0.16 g, 0.72 mmol, 4.0 Äq.) in Diethylether (1.4 mL, 0.13 M) wird bei 0 °C Ethylmagnesiumbromid (3 M in Diethylether, 0.23 mL, 0.72 mmol, 4.0 Äq.) getropft. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktionslösung für 1 h gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum unter inerten Bedingungen entfernt, wobei sich ein weißer Schaum bildet, welcher im Hochvakuum für 1 h getrocknet wird. Bei 0 °C wird der Rückstand in Dichlormethan (1.0 mL, 0.18 M) gelöst. Zu der farblosen Lösung wird bei 0 °C der erhaltene Aldehyd **338** in Dichlormethan (1.6 mL, 0.11 M) getropft, wobei sich die Lösung orange färbt. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktionsmischung im Ultraschallbad über 30 min auf 35 °C aufgewärmt. Anschließend wird die Reaktionslösung für 1.5 h bei 38-42 °C¹⁰⁰ im Ultraschallbad belassen. Es werden wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (3 mL) und Methyl-*tert*-butylether (3 mL) zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (3 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 2:1) liefert Diol **337** (34.9 mg, 66.0 µmol, 37% über zwei Stufen) als gelbliches Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (s, 1H), 6.74 – 6.71 (m, 1H), 6.67 – 6.64 (m, 1H), 6.53 – 6.52 (m, 1H), 5.68 – 5.64 (m, 1H), 5.40 (bs, 1H), 4.94 (dd, *J* = 4.4, 2.6 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 2.94 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.51 – 2.40 (m, 1H), 2.02 – 1.82 (m, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.76 – 1.63 (m, 3H), 1.55 – 1.53 (m, 3H), 1.50 1.19 (m, 6H), 0.97 (s, 9H), 0.85 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.148 (s, 3H), 0.146 (s, 3H) ppm.

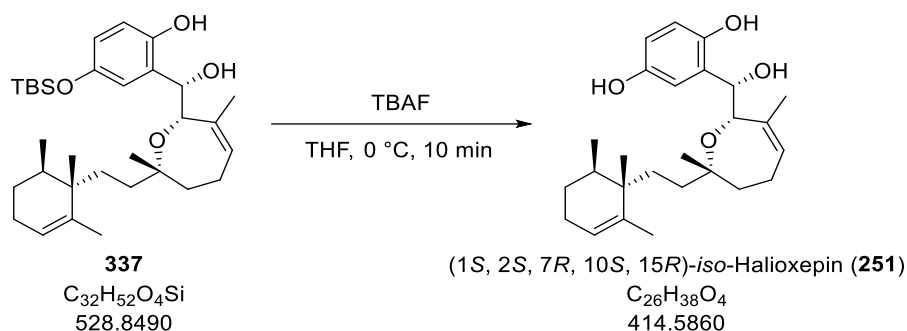
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 150.3, 148.5, 139.4, 135.7, 130.0, 127.4, 124.5, 120.3, 119.7, 118.2, 78.9, 77.3, 76.3, 40.3, 36.9, 34.5, 33.3, 31.0, 27.2, 25.9, 25.8, 25.6, 23.5, 22.7, 21.7, 21.4, 19.1, 18.3, 16.0, -4.306, -4.315 ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₃₂H₅₂O₄SiNa [M+Na]⁺: 551.3533, gefunden: 551.3524.

R_f = 0.35 (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 3:1).

[α]_D²² = +69 (c 1, Chloroform).

¹⁰⁰ Die Temperaturspanne kommt zustande, da das Ultraschallbad selbstständig aufwärmt und immer wieder etwas Eis nachgegeben wird, um die Temperatur nicht über 42 °C ansteigen zu lassen.

(1*S*, 2*S*, 7*R*, 10*S*, 15*R*)-iso-Halioxepin (251)


TBS-Ether **337** (11.0 mg, 20.8 μmol , 1.0 Äq.) wird in Tetrahydrofuran (2.1 mL, 0.01 M) gelöst und es wird für 3 min Argon durch die Lösung geblubbert. Anschließend wird auf 0 °C gekühlt und Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in Tetrahydrofuran, 0.10 mL, 0.10 mmol, 5.0 Äq.) zugegeben, wobei sich die Lösung gelb färbt. Nach 10 min wird mit Essigsäureethylester (5 mL) und Wasser (2 mL) verdünnt und wässrige, gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester (2 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 2:1) liefert (1*S*, 2*S*, 7*R*, 10*S*, 15*R*)-iso-Halioxepin (**251**) (4.8 mg, 11.6 μmol , 56%) als oranges Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)¹⁰¹: δ 7.61 (bs, 1H), 6.74 (d, $J = 8.6$, 1H), 6.65 (dd, $J = 8.6$, 3.0 Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.69 – 5.64 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.54 (bs, 1H), 4.45 (s, 1H), 2.98 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.50 – 2.40 (m, 1H), 2.02 – 1.84 (m, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.75 – 1.71 (m, 1H), 1.70 – 1.63 (m, 2H), 1.55 – 1.53 (m, 3H), 1.50 – 1.36 (m, 3H), 1.35 – 1.18 (m, 3H), 0.85 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.82 (s, 3H) ppm.

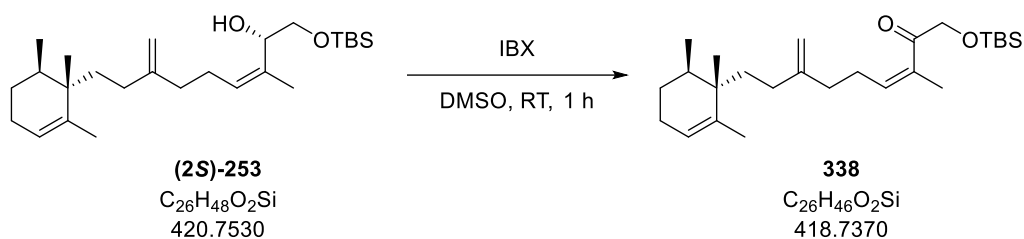
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3)¹⁰¹: δ 149.7, 148.7, 139.4, 135.6, 130.1, 127.7, 124.5, 118.3, 115.7, 115.2, 78.8, 77.2, 76.0, 40.3, 37.1, 34.5, 33.3, 31.0, 27.1, 25.6, 23.5, 22.7, 21.6, 21.4, 19.2, 15.9 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 437.2668, gefunden: 437.2677.

$R_f = 0.33$ (Petrolether: Essigsäureethylester = 2:1).

$[\alpha]_D^{23} = +107$ (c 0.1, Methanol).

¹⁰¹ Chloroform-*d*1 wurde zuvor durch basisches Aluminium-(III)-oxid filtriert, da sonst teilweise Zersetzung des Produktes beobachtet wurde.

Enon 338


Zu einer Lösung von Allylalkohol **(2S)-253** (0.50 g, 1.20 mmol, 1.0 Äq.) in Dimethylsulfoxid (8.0 mL, 0.15 M) wird bei Raumtemperatur 2-Iodoxybenzoesäure (1.01 g, 3.60 mmol, 3.0 Äq.) gegeben und die zunächst erhaltene Suspension für 1 h gerührt. Es wird mit Methyl-*tert*-butylether (10 mL) verdünnt und wässrige, gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser (2 x 10 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 x 10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 30:1), welches Enon **338** (0.45 g, 1.08 mmol, 90%) als farbloses Öl liefert.

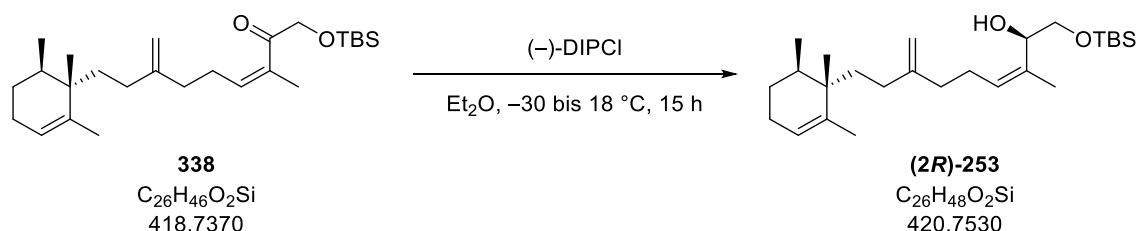
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ ¹⁰²): δ 5.71 – 5.66 (m, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.43 – 2.37 (m, 2H), 2.09 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.95 – 1.87 (m, 6H), 1.74 – 1.61 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.53 – 1.38 (m, 4H), 0.91 (s, 9H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.09 (s, 6H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 203.2, 149.8, 139.7, 139.0, 133.4, 124.4, 109.0, 69.3, 40.5, 36.1, 35.0, 33.4, 30.7, 28.0, 27.2, 26.0, 25.7, 21.2, 20.2, 19.3, 18.6, 16.0, –5.2 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $C_{26}H_{46}O_2SiNa$ $[M+Na]^+$: 441.3165, gefunden: 441.3165.

$R_f = 0.31$ (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 20:1).

$[\alpha]_D^{20} = +16$ (c 1, Chloroform).

Alkohol (2R)-253


(–)-B-Chlorodiisopinocampheylboran (0.69 g, 2.16 mmol, 2.0 Äq.) wird in der Glovebox in ein Schlenkrohr eingewogen und anschließend in Diethylether (15.0 mL, 0.07 M) gelöst. Die Lösung wird auf –30 °C gekühlt und Enon **338** (0.45 g, 1.08 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (15.0 mL, 0.07 M) über

¹⁰² Chloroform- d_1 wurde zuvor durch basisches Aluminium (III) oxid filtriert, da beobachtet wurde, dass die trisubstituierte *Z*-Doppelbindung des Enons unter Säurekatalyse zur *E*-Doppelbindung isomerisieren kann.

10 min zugetropft. Die Reaktionsmischung wird für 15 h gerührt, wobei im Kältebad auf 18 °C aufwärmen gelassen wird. Wässrige Natriumhydroxid-Lösung (1 M, 10 mL) wird zugegeben und es wird mit Diethylether (10 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 10:1) des Rückstandes liefert (*R*)-Allylalkohol (**2R**)-253 (0.43 g, 1.03 mmol, 95%, *dr* > 19:1) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.42 (s, 1H), 5.30 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.57 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.51 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.27 – 2.16 (m, 1H), 2.16 – 2.00 (m, 3H), 2.00 – 1.87 (m, 3H), 1.75 – 1.62 (m, 2H), 1.70 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.60 – 1.59 (m, 3H), 1.56 – 1.38 (m, 4H), 0.91 (s, 9H), 0.864 (s, 3H), 0.859 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.09 (s, 6H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 150.4, 139.7, 133.8, 128.5, 124.3, 108.7, 70.7, 65.7, 40.5, 36.6, 35.0, 33.4, 30.8, 27.2, 26.1, 26.0, 25.7, 21.2, 19.3, 18.6, 18.4, 16.0 – 5.17, –5.22 ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₂₆H₄₈O₂SiNa [M+Na]⁺: 443.3321, gefunden: 443.3315.

R_f = 0.36 (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 10:1).

[α]_D²⁵ = –8 (*c* 1, Chloroform).

Bestätigung der absoluten Stereochemie an C2 für Allylalkohol (2R)-253:

Um die erwartete Stereochemie des sekundären Alkohols an C2 zu bestätigen, wurden die (*S*)- und (*R*)-Mosher Ester **339** von Allylalkohol (**2R**)-253 synthetisiert. Die Analyse der ¹H-NMR-Spektren zeigte hierbei, dass der Alkohol die (*R*)-Konfiguration aufweist. Darüber hinaus wurde aus dem Diastereomerenverhältnis der ¹H-NMR-Spektren der Mosher-Ester die Diastereoselektivität der DIPCI-Reduktion bestimmt. Dabei wurde ein Diastereomerenverhältnis von > 19:1 (entsprechend > 90% *de*) ermittelt.

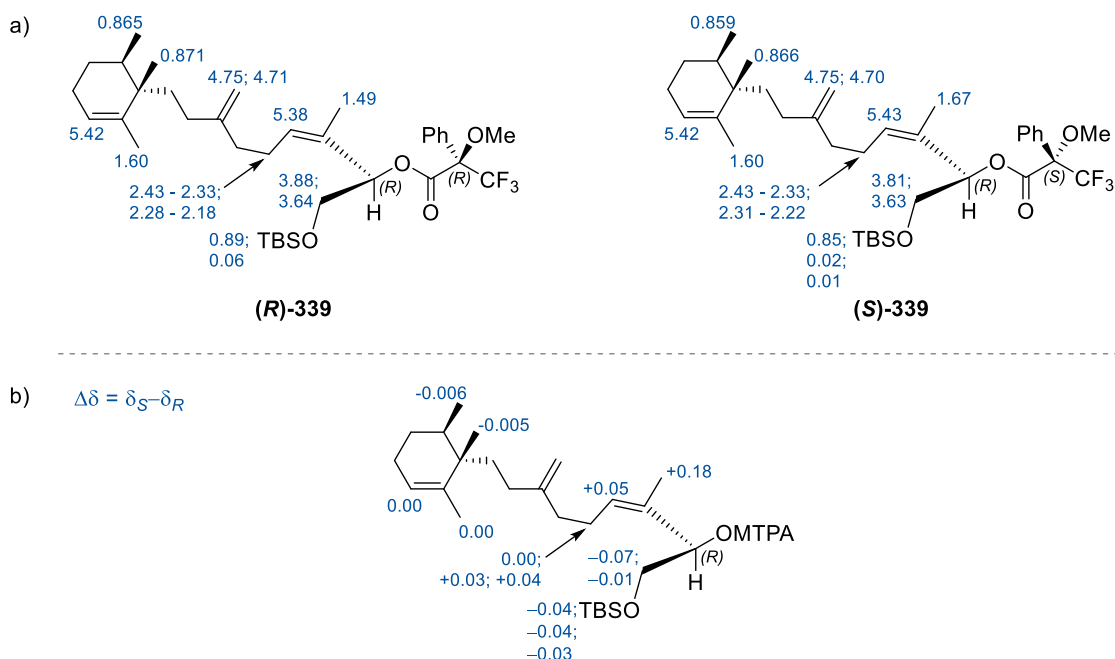
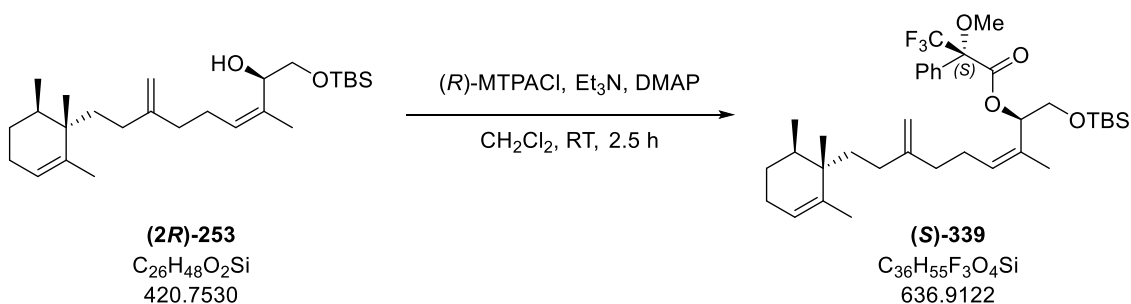


Abbildung 48: Analyse der Mosher Ester **(R)-339** und **(S)-339**: a) In blau sind die Verschiebungen der jeweiligen Protonen in ppm angegeben. b) In blau sind die Differenzen der Verschiebungen (wie oben beschrieben berechnet) angegeben.

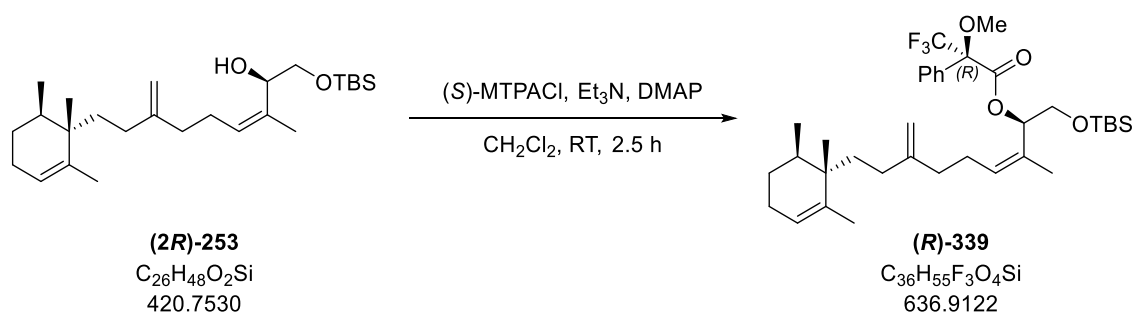
(S)-Mosher-Ester **(S)-339**



Zu einer Lösung von Allylalkohol **(2R)-253** (10.0 mg, 23.8 μ mol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (1.1 mL, 0.02 M) werden nacheinander Triethylamin (26 μ L, 19.2 mg, 0.19 mmol, 8.0 Äq.), 4-(Dimethylamino)pyridin (4.1 mg, 33.3 μ mol, 1.4 Äq.) und *(R)*-(-)- α -Methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetylchlorid (18 μ L, 24.0 mg, 95.1 μ mol, 4.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Methyl-*tert*-butylether (3 mL) verdünnt. Die organische Phase wird nacheinander mit wässriger Natriumhydrogensulfat-Lösung (1 M, 2 mL), wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 M, 2 mL), wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 20:1) liefert *(S)*-Mosher-Ester **(S)-339** (14.1 mg, 22.1 μ mol, 93%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.54 – 7.51 (m, 2H), 7.40 – 7.36 (m, 3H), 5.95 (dd, $J = 7.5, 4.5$ Hz, 1H), 5.46 – 5.40 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.81 (dd, $J = 10.9, 8.0$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 10.8, 4.7$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 2.42 – 2.33 (m, 1H), 2.31 – 2.22 (m, 1H), 2.14 – 2.03 (m, 2H), 2.01 – 1.89 (m, 3H), 1.76 – 1.63 (m, 2H), 1.67 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.61 – 1.59 (m, 3H), 1.56 – 1.41 (m, 4H), 0.87 – 0.85 (m, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H) ppm.

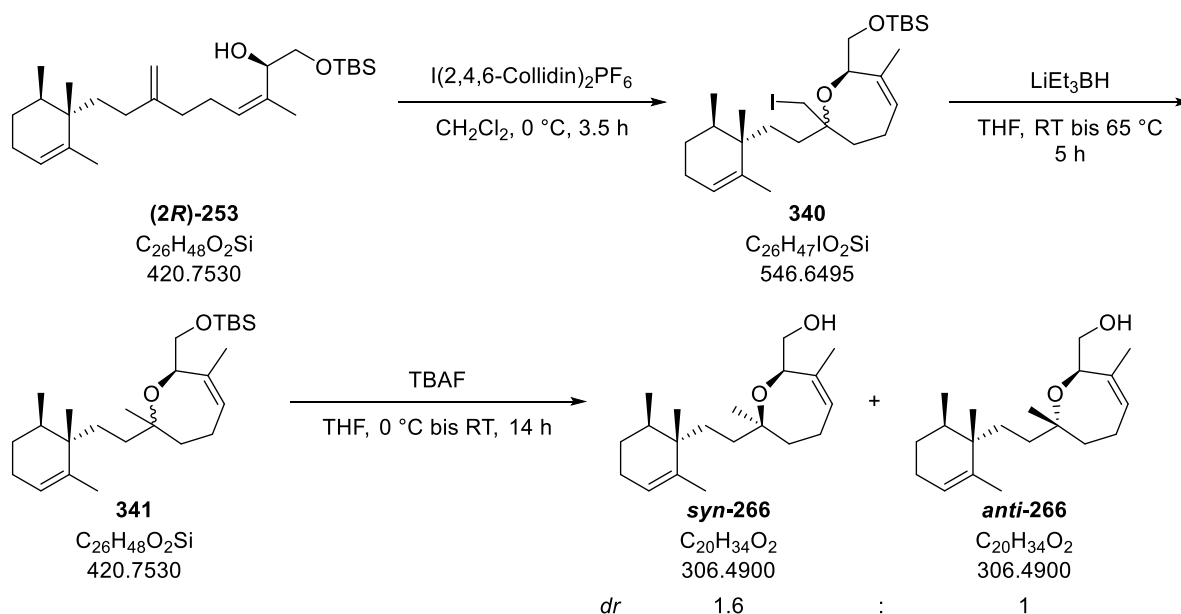
(R)-Mosher-Ester (R)-339



Zu einer Lösung von Allylalkohol **(2R)-253** (10.0 mg, 23.8 μmol , 1.0 Äq.) in Dichlormethan (1.1 mL, 0.02 M) werden nacheinander Triethylamin (26 μL , 19.2 mg, 0.19 mmol, 8.0 Äq.), 4-(Dimethylamino)pyridin (4.1 mg, 33.3 μmol , 1.4 Äq.) und (S)-(+)- α -Methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetylchlorid (18 μL , 24.0 mg, 95.1 μmol , 4.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Methyl-*tert*-butylether (3 mL) verdünnt. Die organische Phase wird nacheinander mit wässriger Natriumhydrogensulfat-Lösung (1 M, 2 mL), wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 M, 2 mL), wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 20:1) liefert (R)-Mosher-Ester **(R)-339** (14.1 mg, 22.1 μmol , 93%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.59 – 7.55 (m, 2H), 7.40 – 7.35 (m, 3H), 5.90 (dd, $J = 8.5, 3.9$ Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.88 (dd, $J = 11.1, 8.6$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 11.1, 4.0$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 2.43 – 2.33 (m, 1H), 2.28 – 2.18 (m, 1H), 2.16 – 2.01 (m, 2H), 1.99 – 1.86 (m, 3H), 1.77 – 1.70 (m, 1H), 1.70 – 1.63 (m, 1H), 1.61 – 1.60 (m, 3H), 1.57 – 1.39 (m, 4H), 1.49 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.874 (s, 3H), 0.865 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.06 (s, 6H) ppm.

Alkohol 266



Zu einer Lösung von Allylalkohol **(2R)-253** (0.35 g, 0.84 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (17.0 mL, 0.05 M) bei 0 °C wird Bis(2,4,6-trimethylpyridin)iod(I)-hexafluorophosphat (0.65 g, 1.26 mmol 1.5 Äq.) gegeben. Die orange Reaktionslösung wird für insgesamt 3.5 h bei 0 °C und unter Lichtausschluss gerührt, wobei nach 1.5 h und 2.5 h Bis(2,4,6-trimethylpyridin)iod(I)-hexafluorophosphat (jeweils 0.65 g, 1.26 mmol, 1.5 Äq.) nachgegeben wird. Es wird wässrige, gesättigte Natriumthiosulfat-Lösung (5 mL) zugegeben und mit Wasser (5 mL) und Dichlormethan (5 mL) verdünnt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 50:1) liefert Iodid **340** (0.40 g, 0.74 mmol, 88%, als Mischung der Diastereomere¹⁰³) als farbloses Öl.

Zu einer Lösung von Iodid **340** (0.40 g, 0.74 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (7.5 mL, 0.1 M) wird Lithiumtriethylborhydrid (1.7 M in Tetrahydrofuran, 4.4 mL, 7.40 mmol, 10 Äq.) getropft und die Lösung für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgefäß mit einem Stopfen verschlossen und die Reaktionsmischung für 4.5 h bei 65 °C gerührt. Nach Abkühlen auf 0 °C wird noch unter Schutzgas mit Methyl-*tert*-butylether (5 mL) verdünnt und vorsichtig (zunächst tropfenweise!) wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (5 mL) zugegeben. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und

¹⁰³ Das Verhältnis der Diastereomere kann aus dem NMR nicht bestimmt werden, da die Signale der beiden Verbindungen überlagern.

in vacuo konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 50:1) liefert Oxepin **341** (0.27 g, 0.63 mmol, 85%, als Mischung der Diastereomere¹⁰⁴) als farbloses Öl.

Zu einer Lösung von TBS-Ether **341** (0.27 g, 0.63 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (6.5 mL, 0.1 M) wird bei 0 °C Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in Tetrahydrofuran, 2.5 mL, 2.52 mmol, 4.0 Äq.) gegeben. Das Kühlbad wird nach 5 min entfernt und die Reaktionslösung für 14 h gerührt. Es wird mit Wasser (5 mL) und Methyl-*tert*-butylether (5 mL) verdünnt und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3 x 5 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 10:1) liefert Alkohol **syn-266** (0.11 g, 0.35 mmol, 56%) und Alkohol **anti-266** (68.0 mg, 0.22 mmol, 35%) als farblose Öle.

Analytische Daten für Alkohol **syn-266**:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.54 – 5.49 (m, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.39 – 4.33 (m, 1H), 3.73 (dd, *J* = 10.8, 3.7 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 10.8, 8.4 Hz, 1H), 2.43 – 2.32 (m, 1H), 2.25 (bs, 1H), 2.01 – 1.86 (m, 3H), 1.83 – 1.66 (m, 3H), 1.63 – 1.62 (m, 3H), 1.59 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.47 – 1.39 (m, 4H), 1.35 – 1.28 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 139.7, 135.7, 128.5, 124.4, 77.7, 73.0, 64.1, 40.4, 38.1, 34.4, 33.3, 30.7, 27.2, 25.7, 23.44, 23.43, 21.4, 20.2, 19.2, 15.9 ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₂₀H₃₄O₂Na [M+Na]⁺: 329.2457, gefunden: 329.2463.

R_f = 0.18 (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 10:1).

[α]_D²³ = -14 (c 1, Chloroform).

Analytische Daten für Alkohol **anti-266**:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.55 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.32 – 4.26 (m, 1H), 3.74 (dd, *J* = 11.0, 3.6 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 11.0, 7.7 Hz, 1H), 2.49 – 2.39 (m, 1H), 2.03 – 1.88 (m, 3H), 1.83 – 1.64 (m, 3H), 1.62 – 1.59 (m, 6H), 1.54 (dd, *J* = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 1.49 – 1.37 (m, 4H), 1.24 (dd, *J* = 12.9, 3.6 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 139.4, 135.6, 128.7, 124.5, 77.9, 72.8, 64.2, 40.3, 39.7, 33.3, 33.1, 30.9, 27.1, 25.5, 24.8, 23.3, 21.4, 20.5, 19.3, 16.0 ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₂₀H₃₄O₂Na [M+Na]⁺: 329.2457, gefunden: 329.2458.

R_f = 0.10 (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 10:1).

[α]_D²³ = -6 (c 1, Chloroform).

¹⁰⁴ Das Verhältnis der Diastereomere kann aus dem NMR nicht bestimmt werden, da die Signale der beiden Verbindungen überlagern.

Aufklärung der relativen Stereochemie:

Die Aufklärung der relativen Stereochemie an C2 und C7 für die beiden Oxepine erfolgte mithilfe von NOE-Korrelationen. Dafür wurden jeweils die Protonen H2 und die Methylgruppen an C17 eingestrahlt. Die beobachteten Korrelationen zwischen H2 und CH₃-17 in dem unpolaren Diastereomer sprechen dafür, dass es sich hierbei um das gewünschte *syn*-Diastereomer **syn-266** handelt. Bei dem polaren Diastereomer handelt es sich somit um *anti*-266.

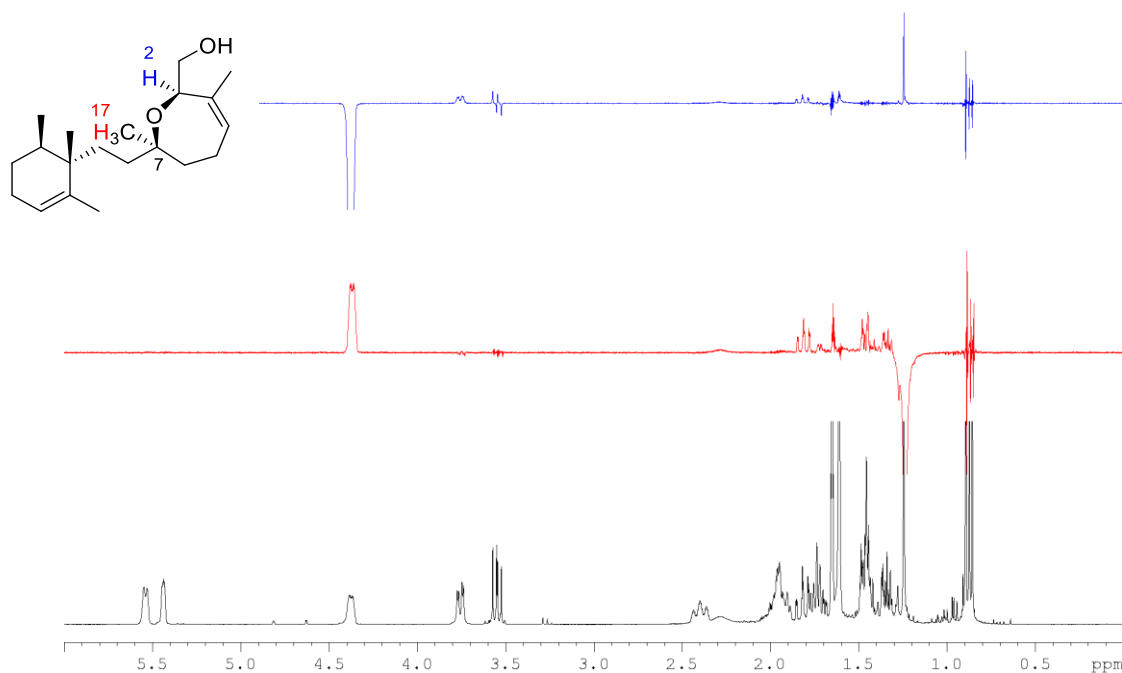


Abbildung 49: Ergebnis der NOE-Experimente für **syn-266** (unpolares Diastereomer). In schwarz ist das ¹H-NMR Spektrum von **syn-266** dargestellt. In rot und blau sind jeweils die Differenzspektren nach Einstrahlung auf H2 (blau) und CH₃-17 (rot) dargestellt.

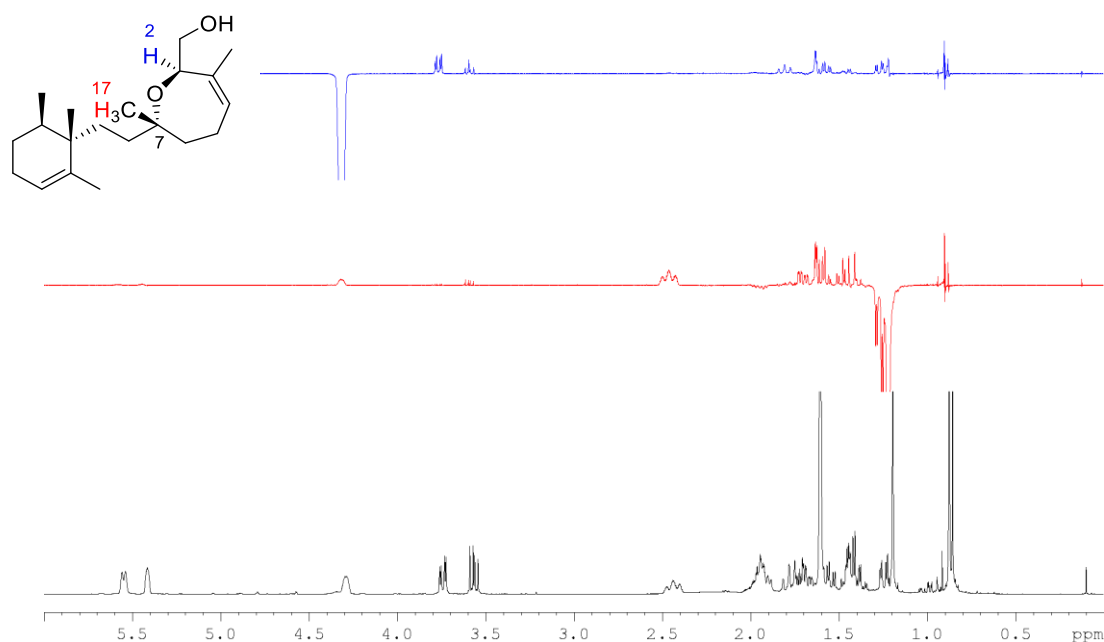
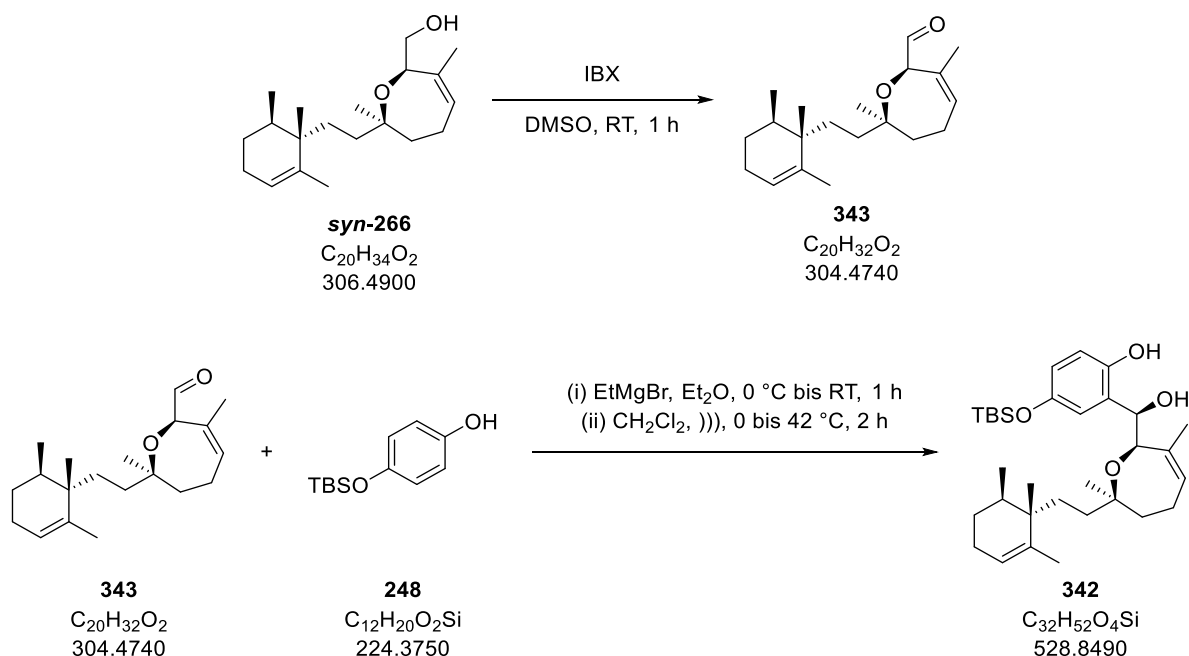


Abbildung 50: Ergebnis der NOE-Experimente für *anti*-**266** (polares Diastereomer). In schwarz ist das ^1H -NMR Spektrum von *anti*-**266** dargestellt. In rot und blau sind jeweils die Differenzspektren nach Einstrahlung auf H2 (blau) und CH_3 -17 (rot) dargestellt.

Diol **342**



Zu einer Lösung von Alkohol *syn*-**266** (40.0 mg, 0.13 mmol, 1.0 Äq.) in Dimethylsulfoxid (1.0 mL, 0.13 M) wird 2-Iodoxybenzoesäure (0.15 g, 0.52 mmol, 4.0 Äq.) gegeben und die zunächst entstehende Suspension für 1 h gerührt. Es wird mit Methyl-*tert*-butylether (2 mL) verdünnt und wässrige, gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) zugegeben und die Phasen getrennt.

Die organische Phase wird mit Wasser (2 x 1 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 x 1 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 15:1) liefert Aldehyd **343** als gelbliches Öl, welcher ohne weitere Charakterisierung direkt in die nächste Stufe eingesetzt wird.

Zu einer Lösung von TBS-Hydrochinon **246** (0.12 g, 0.52 mmol, 4.0 Äq.) in Diethylether (1.0 mL, 0.13 M) wird bei 0 °C Ethylmagnesiumbromid (3 M in Diethylether, 0.17 mL, 0.52 mmol, 4.0 Äq.) getropft. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktionslösung für 1 h gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum unter inerten Bedingungen entfernt, wobei sich ein weißer Schaum bildet, welcher im Hochvakuum für 1 h getrocknet wird. Bei 0 °C wird der Rückstand in Dichlormethan (0.50 mL, 0.26 M) gelöst. Zu der farblosen Lösung wird bei 0 °C Aldehyd **343** (0.13 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (1.5 mL, 0.09 M) getropft, wobei sich die Lösung orange färbt. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktionsmischung über im Ultraschallbad über 30 min auf 38 °C aufgewärmt. Anschließend wird die Reaktionslösung für 1.5 h bei 36-42 °C¹⁰⁵ im Ultraschallbad belassen. Es werden wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (3 mL) und Methyl-*tert*-butylether (3 mL) zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (3 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 2:1) liefert Diol **342** (36.5 mg, 69.0 µmol, 53% über zwei Stufen) als gelbliches Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (s, 1H), 6.73 – 6.70 (m, 1H), 6.66 – 6.63 (m, 1H), 6.53 – 6.52 (m, 1H), 5.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.51 – 2.38 (m, 1H), 2.04 – 1.84 (m, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.71 – 1.62 (m, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.54 – 1.47 (m, 1H), 1.45 – 1.32 (m, 3H), 1.26 – 1.21 (m, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.84 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.14 (s, 6H) ppm.

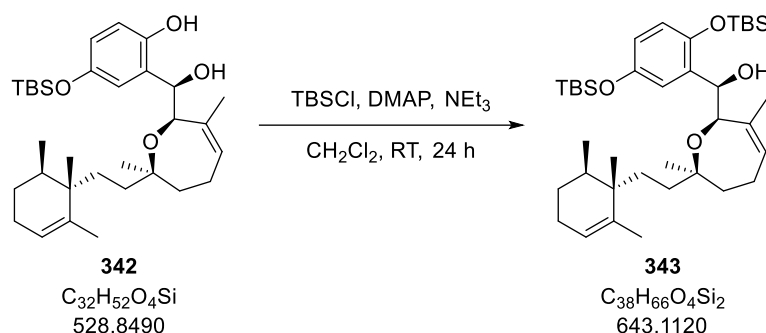
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 150.3, 148.5, 139.6, 135.8, 130.1, 127.2, 124.3, 120.3, 119.6, 118.1, 78.7, 77.4, 76.2, 40.2, 37.3, 34.8, 33.3, 30.7, 27.2, 25.9, 25.6, 23.4, 22.8, 21.7, 21.4, 19.3, 18.3, 15.9, –4.30, –4.31 ppm.

ESI-HRMS: *m/z* calc. für C₃₂H₅₂O₄SiNa [M+Na]⁺: 551.3533, gefunden: 551.3539.

R_f = 0.39 (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 2:1).

[α]_D²⁶ = –20 (c 1, Chloroform).

¹⁰⁵ Die Temperaturspanne kommt zustande, da das Ultraschallbad selbstständig aufwärmt und immer wieder etwas Eis nachgegeben wird, um die Temperatur nicht über 42 °C ansteigen zu lassen.

TBS-Ether **343**

4-(Dimethylamino)-pyridin (3.5 mg, 28.4 μmol , 1.0 Äq.), Triethylamin (34 μL , 24.7 mg, 0.24 mmol, 8.6 Äq.) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (5.6 mg, 36.9 mmol, 1.3 Äq.) werden nacheinander zu einer Lösung von Diol **342** (15.0 mg, 28.4 μmol , 1.0 Äq.) in Dichlormethan (0.40 mL, 0.07 M) gegeben. Nach 6.5 h werden 4-(Dimethylamino)-pyridin (3.5 mg, 28.4 μmol , 1.0 Äq.), Triethylamin (34 μL , 24.7 mg, 0.24 mmol, 8.6 Äq.) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (5.6 mg, 36.9 mmol, 1.3 Äq.) nachgegeben und die Reaktionslösung für weitere 17.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (0.5 mL) zugegeben und mit Methyl-*tert*-butylether (2 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 30:1) liefert TBS-Ether **343** (8.5 mg, 13.2 μmol , 47%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.90 – 6.88 (m, 1H), 6.59 – 6.54 (m, 2H), 5.58 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.40 – 5.37 (m, 1H), 5.17 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 2.73 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.31 (t, $J = 14.6$ Hz, 1H), 2.02 – 1.83 (m, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.67 – 1.60 (m, 5H), 1.55 – 1.48 (m, 1H), 1.43 – 1.36 (m, 2H), 1.31 – 1.22 (m, 2H), 1.19 – 1.11 (m, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.97 (s, 9H), 0.84 (s, 3H), 0.78 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.48 (s, 3H), 0.25 (s, 6H), 0.160 (s, 3H), 0.155 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 149.4, 145.9, 140.0, 137.6, 134.2, 129.2, 124.2, 120.0, 118.2, 117.7, 77.1, 72.4, 69.8, 40.3, 38.1, 33.9, 33.3, 30.4, 27.2, 26.0, 25.9, 25.8, 23.8, 21.9, 21.8, 21.4, 19.4, 18.4, 18.3, 15.9, -3.78, -3.82, -4.20, -4.21 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{38}\text{H}_{66}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Na}[\text{M}+\text{Na}]^+$: 665.4397, gefunden: 665.4395.

$R_f = 0.29$ (Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 20:1).

$[\alpha]_D^{22} = -21$ (c 1, Chloroform).

Bestätigung der absoluten Stereochemie an C1 für Alkohol 343:

Um die absolute Stereochemie des sekundären Alkohols an C1 aufzuklären, wurden die (*S*)- und (*R*)-Mosher-Ester **344** von Alkohol **343** synthetisiert. Die Analyse der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zeigte hierbei,

dass der Alkohol die (*R*)-Konfiguration aufweist und die Hydroxy-Funktion damit *syn*-ständig zu der Sauerstoffunktionalität an C2 ist.

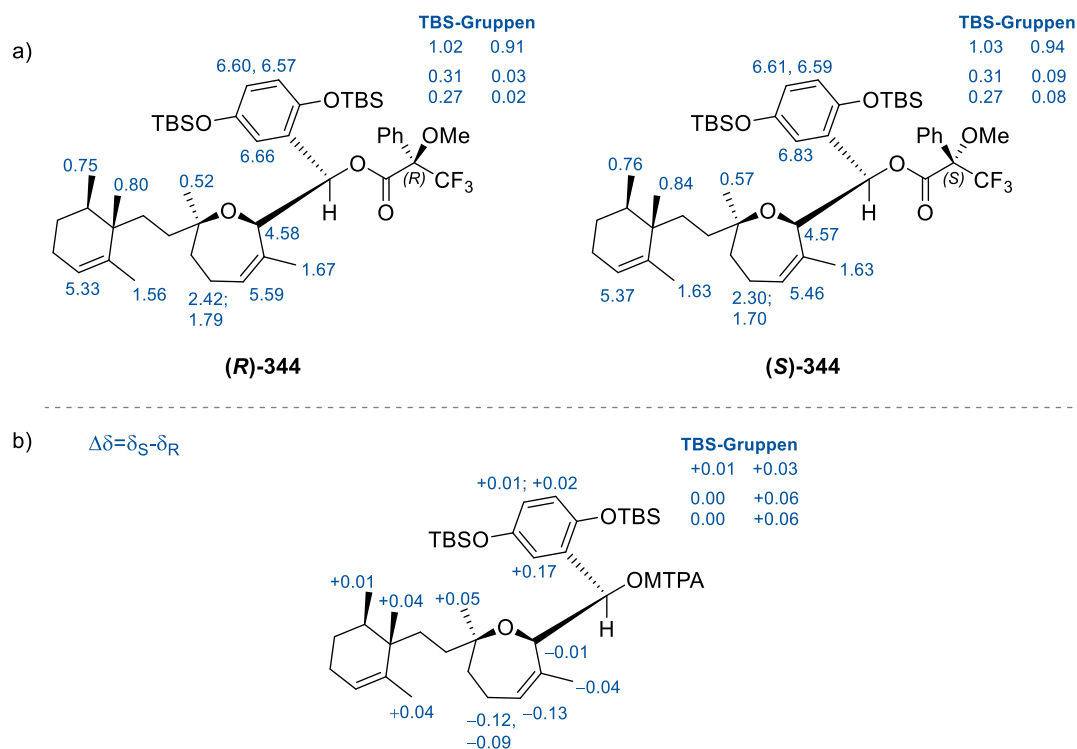
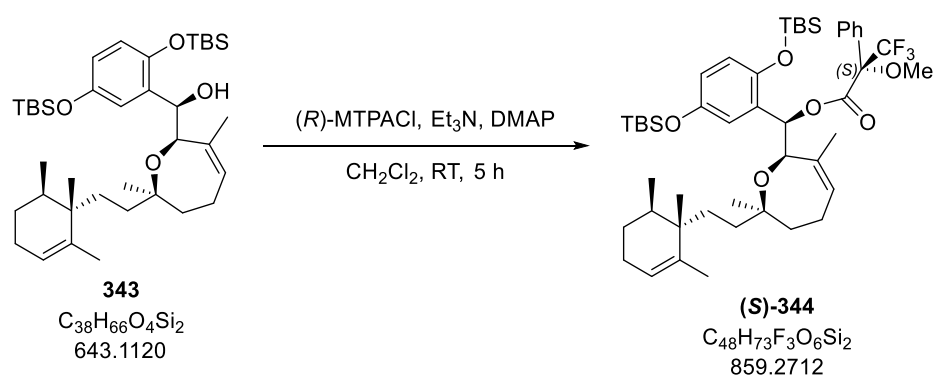


Abbildung 51: Analyse der Mosher-Ester (*R*)-**343** und (*S*)-**343**: a) In blau sind die Verschiebungen der jeweiligen Protonen in ppm angegeben. b) In blau sind die Differenzen der Verschiebungen (wie oben beschrieben berechnet) angegeben. Die chemischen Verschiebungen der TBS-Gruppen konnten nicht einzeln zugeordnet werden.

(*S*)-Mosher-Ester (*S*)-**344**

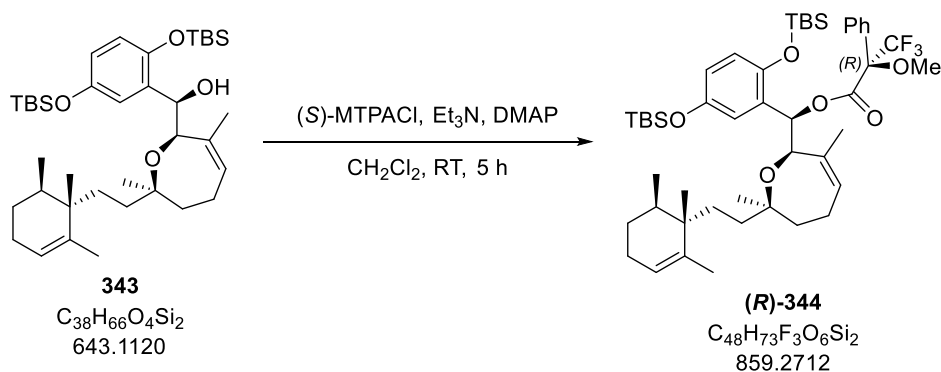


Zu einer Lösung von Alkohol **343** (6.0 mg, 9.33 μmol , 1.0 Äq.) in Dichlormethan (0.90 mL, 0.01 M) werden nacheinander Triethylamin (10 μL , 7.6 mg, 74.6 μmol , 8.0 Äq.), 4-(Dimethylamino)-pyridin (1.6 mg, 13.1 μmol , 1.4 Äq.) und (*R*)-(-)- α -Methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetylchlorid (7 μL , 9.5 mg, 37.3 μmol , 4.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 5 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Methyl-*tert*-butylether (3 mL) verdünnt. Die organische Phase wird nacheinander mit wässriger Natriumhydrogensulfat-Lösung (1 M, 2 mL), wässriger

Natriumhydroxid-Lösung (1 M, 2 mL), wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 20:1) liefert (*S*)-Mosher-Ester (**S**)-**344** (7.8 mg, 9.08 μmol , 97%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.67 – 7.63 (m, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 3H), 6.83 – 6.82 (m, 1H), 6.63 – 6.57 (m, 2H), 6.50 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.46 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.34 – 2.27 (m, 1H), 2.01 – 1.85 (m, 2H), 1.74 – 1.66 (m, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.61 – 1.46 (m, 3H), 1.44 – 1.07 (m, 6H), 1.03 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 0.84 (s, 3H), 0.76 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.57 (s, 3H), 0.31 (s, 3H), 0.27 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H) ppm.

(*R*)-Mosher-Ester (**R**)-**344**

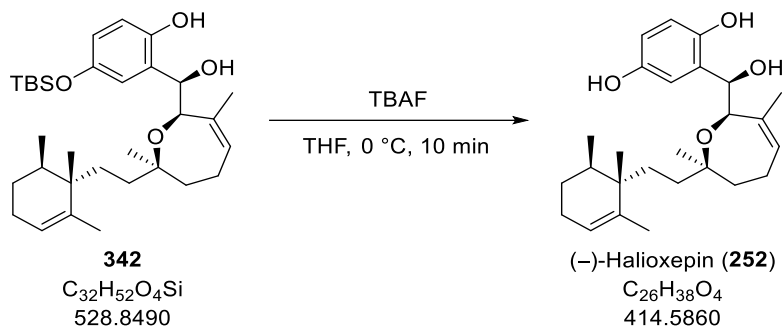


Zu einer Lösung von Alkohol **343** (6.0 mg, 9.33 μmol , 1.0 Äq.) in Dichlormethan (0.90 mL, 0.01 M) werden nacheinander Triethylamin (10 μL , 7.6 mg, 74.6 μmol , 8.0 Äq.), 4-(Dimethylamino)-pyridin (1.6 mg, 13.1 μmol , 1.4 Äq.) und (*S*)-(+)- α -Methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetylchlorid (7 μL , 9.5 mg, 37.3 μmol , 4.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 5 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Methyl-*tert*-butylether (3 mL) verdünnt. Die organische Phase wird nacheinander mit wässriger Natriumhydrogensulfat-Lösung (1 M, 2 mL), wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 M, 2 mL), wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Methyl-*tert*-butylether = 20:1) liefert (*R*)-Mosher-Ester (**R**)-**344** (6.7 mg, 7.80 μmol , 84%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.66 – 7.62 (m, 2H), 7.38 – 7.33 (m, 3H), 6.67 – 6.65 (m, 1H), 6.62 – 6.59 (m, 2H), 6.58 – 6.55 (m, 1H), 5.60 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.45 – 2.38 (m, 1H), 2.00 – 1.87 (m, 2H), 1.86 – 1.73 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.63 – 1.49 (m, 6H), 1.44 – 1.06 (m, 6H),

1.02 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.82 (s, 3H), 0.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.52 (s, 3H), 0.31 (s, 3H), 0.27 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H) ppm.

(-)-Halioxepin (252) (revidierte Struktur)



TBS-Ether **342** (15.0 mg, 28.4 μmol , 1.0 Äq.) wird in Tetrahydrofuran (2.8 mL, 0.01 M) gelöst und es wird für 3 min Argon durch die Lösung geblubbert. Anschließend wird auf 0 °C gekühlt und Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in Tetrahydrofuran, 0.14 mL, 0.14 mmol, 5.0 Äq.) zugegeben, wobei sich die Lösung gelb färbt. Nach 10 min wird mit Essigsäureethylester (5 mL) und Wasser (2 mL) verdünnt und wässrige, gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester (2 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester = 2:1) liefert (-)-Halioxepin (**252**) (6.5 mg, 15.7 μmol , 55%) als oranges Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)¹⁰⁶: δ 7.50 (bs, 1H), 6.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 8.6, 3.0$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.69 – 5.64 (m, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.63 (bs, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.51 – 2.37 (m, 1H), 2.01 – 1.85 (m, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.69 – 1.64 (m, 3H), 1.61 – 1.60 (m, 3H), 1.48 – 1.36 (m, 4H), 1.29 – 1.20 (m, 2H), 0.85 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD)¹⁰⁷: δ 6.83 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 8.5, 2.9$ Hz, 1H), 5.57 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 5.40 5.37 (m, 1H), 5.22 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 2.40 – 2.31 (m, 1H), 2.01 – 1.90 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.85 – 1.79 (m, 1H), 1.70 – 1.64 (m, 5H), 1.58 – 1.53 (m, 1H), 1.45 – 1.38 (m, 3H), 1.27 – 1.24 (m, 2H), 1.18 – 1.13 (m, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.80 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.54 (s, 3H) ppm.

¹⁰⁶ Chloroform-*d*1 wurde zuvor durch basisches Aluminium-(III)-oxid filtriert, da sonst teilweise Zersetzung des Produktes beobachtet wurde.

¹⁰⁷ Da beobachtet wurde, dass sich Halioxepin (**252**) über die Zeit in Chloroform-*d*1 zersetzt, wurden noch Spektren in Methanol-*d*4 aufgenommen.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3)¹⁰⁶: δ 149.6, 148.7, 139.6, 135.7, 130.1, 127.7, 124.3, 118.2, 115.7, 115.1, 78.6, 76.9, 75.7, 40.2, 37.6, 34.8, 33.3, 30.7, 27.2, 25.6, 23.4, 22.7, 21.6, 21.3, 19.3, 15.9 ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD): δ 150.8, 148.0, 141.3, 138.8, 131.6, 129.5, 124.8, 116.2, 116.1, 114.6, 77.9, 75.0, 71.6, 41.3, 39.8, 35.1, 34.5, 31.5, 28.3, 26.7, 24.3, 22.0, 21.6, 21.5, 19.7, 16.2 ppm.

ESI-HRMS: m/z calc. für $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 437.2668, gefunden: 437.2681.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -20$ (c 0.1, Methanol); Lit: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +49$ (c 0.5, Methanol)^[91]; $[\alpha]_{\text{D}} = +14$ (c 0.051, Methanol)^[92].

$R_f = 0.35$ (Petrolether: Essigsäureethylester = 2:1).

Vergleich der NMR-Daten mit dem isolierten Halioxepin:

Die aufgenommenen ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten in Chloroform- d_1 für das in dieser Arbeit dargestellte (-)-Halioxepin (**252**) wurden in Abschnitt 3.5 mit denen für das isolierte Halioxepin (Tanaka *et al.*)^[91] verglichen.

Von Tanaka *et al.* wurde zusätzlich noch ein ^1H -NMR Spektrum in Methanol- d_4 zur Verfügung gestellt. Aus diesem Grund wurde das synthetisch dargestellte Halioxepin (**252**) zusätzlich darin vermessen:

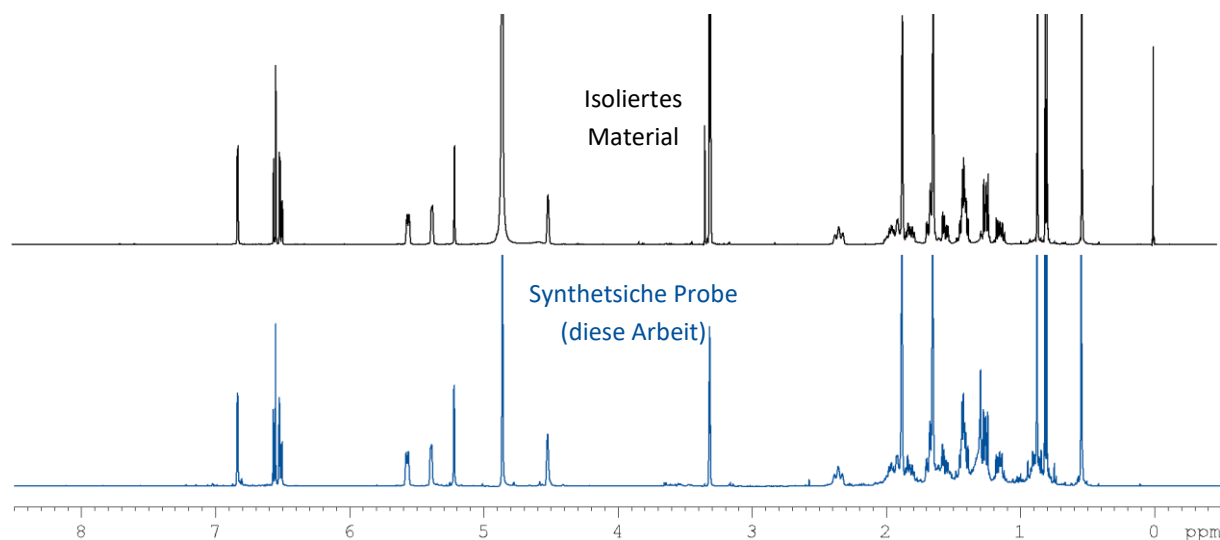
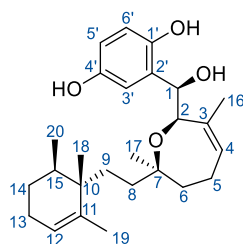


Abbildung 52: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren (in CD_3OD) von isoliertem (oben, schwarz) und synthetisiertem (-)-Halioxepin (**252**) (unten, blau). Das ^1H -NMR-Spektrum des isolierten Halioxepin wurde von Y. Tanaka bereitgestellt.

Da keine Zuordnung für die ^1H - und ^{13}C -chemischen Verschiebungen in Methanol- d_4 publiziert wurde, wurde diese im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt:

Tabelle 19: ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten (in CD_3OD) des synthetisierten Halioxepin (**252**).



| Position | δ_{H} [ppm], mult (<i>J</i> in Hz) | δ_{C} [ppm] |
|----------------------|---|---------------------------|
| 1 | 5.22, d (1.2) | 71.6 |
| 1-OH | - | - |
| 2 | 4.52, s | 75.0 |
| 3 | - | 138.8 |
| 4 | 5.57, dd (8.0, 1.2) | 129.5 |
| 5 | 2.40 – 2.31, m 1.85 – 1.79, m | 24.3 |
| 6 | 1.70 – 1.64, m 1.58 – 1.53, m | 39.8 |
| 7 | - | 77.9 |
| 8 | 1.27 – 1.24, m | 35.1 |
| 9 | 1.45 – 1.38, m 1.18 – 1.13, m | 31.5 |
| 10 | - | 41.3 |
| 11 | - | 141.3 |
| 12 | 5.40 – 5.37, m | 124.8 |
| 13 | 2.01 – 1.90, m | 26.7 |
| 14 | 1.45 – 1.38, m | 28.3 |
| 15 | 1.70 – 1.64, m | 34.5 |
| 16 | 1.88, s | 21.5 |
| 17 | 0.54, s | 22.0 |
| 18 | 0.87, s | 21.6 |
| 19 | 1.66 – 1.64, m | 19.7 |
| 20 | 0.80, d (6.9) | 16.2 |
| 1' | - | 148.0 |
| 1'-OH / 4'-OH | - | - |
| 2' | - | 131.6 |
| 3' | 6.83, d (2.9) | 116.1 |
| 4' | - | 150.8 |
| 5' | 6.51, dd (8.5, 2.9) | 114.6 |
| 6' | 6.59, d (8.5) | 116.2 |

5 Literaturverzeichnis

- [1] a) R. W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 123; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 133; b) J. Heilmann, *Chem. unserer Zeit* **2007**, *41*, 376.
- [2] Felix Hoffmann, US644077 A, **1. August 1898**.
- [3] a) P. C. Elwood, *Clin. Med.* **2001**, *1*, 132; b) J. G. Mahdi, A. J. Mahdi, I. D. Bowen, *Cell Prolif.* **2006**, *39*, 147; c) World Health Organization, "World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019. World Health Organization", zu finden unter <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325771>, **2019**.
- [4] a) G. M. Cragg, D. J. Newman, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 52; b) D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022; c) D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461; d) D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311; e) D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 629.
- [5] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 770.
- [6] R. N. Jones, T. R. Fritsche, H. S. Sader, J. E. Ross, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, *50*, 2583.
- [7] M. P. Veve, J. L. Wagner, *Pharmacotherapy* **2018**, *38*, 935.
- [8] O. Goethe, A. Heuer, X. Ma, Z. Wang, S. B. Herzon, *Nat. Prod. Rep.* **2019**, *36*, 220.
- [9] H. J. Chae, J. S. Kang, J. O. Byun, K. S. Han, D. U. Kim, S. M. Oh, H. M. Kim, S. W. Chae, H. R. Kim, *Pharmacol. Res.* **2000**, *42*, 373.
- [10] a) Y. Wang, O. Q. P. Yin, P. Graf, J. C. Kisicki, H. Schran, *J. Clin. Pharmacol.* **2008**, *48*, 763; b) M. M. Gallogly, H. M. Lazarus, *J. Blood Med.* **2016**, *7*, 73.
- [11] a) C. Basmadjian, Q. Zhao, E. Bentouhami, A. Djehal, C. G. Nebigil, R. A. Johnson, M. Serova, A. de Gramont, S. Faivre, E. Raymond *et al.*, *Front. Chem.* **2014**, *2*, 20; b) R. G. Powell, D. Weisleder, C. R. Smith, W. K. Rohwedder, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 815.
- [12] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1012; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2086.
- [13] M. E. Maier, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1105.
- [14] Y. Usami, *Mar. Drugs* **2009**, *7*, 314.
- [15] M. Elyashberg, A. J. Williams, K. Blinov, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1296.
- [16] T. L. Suyama, W. H. Gerwick, K. L. McPhail, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 6675.
- [17] B. K. Chhetri, S. Lavoie, A. M. Sweeney-Jones, J. Kubanek, *Nat. Prod. Rep.* **2018**, *35*, 514.
- [18] a) K. C. Nicolaou, D. Y.-K. Chen, X. Huang, T. Ling, M. Bella, S. A. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12888; b) J. Li, S. Jeong, L. Esser, P. G. Harran, *Angew. Chem Int. Ed.* **2001**, *40*, 4765; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4901.
- [19] T. H. Al-Tel, M. H. Abu Zarga, S. S. Sabri, M. Feroz, N. Fatima, Z. Shah, Atta-ur-Rahman, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 3081.
- [20] a) H. Schmid, A. Bolleter, *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 1358; b) H. Schmid, A. Bolleter, *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 917.
- [21] A. V. Kalinin, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4999.

- [22] H. Greger, O. Hofer, H. Kählig, G. Wurz, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1209.
- [23] a) W. M. Johnson, S. W. Littler, C. R. Strauss, *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 751; b) S. Hinterberger, O. Hofer, H. Greger, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6279.
- [24] M. A. M. Maciel, A. C. Pinto, S. N. Brabo, M. N. Da Silva, *Phytochemistry* **1998**, *49*, 823.
- [25] R. B. Grossman, R. M. Rasne, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4027.
- [26] W. C. Taylor, S. Toth, *Aust. J. Chem.* **1997**, *50*, 895.
- [27] M. Arnó, M. A. González, R. J. Zaragoza, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1242.
- [28] D. G. Corley, G. E. Rottinghaus, M. S. Tempesta, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 427.
- [29] F. E. Ziegler, A. Nangia, M. S. Tempesta, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1665.
- [30] J. Orjala, D. G. Nagle, V. Hsu, W. H. Gerwick, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8281.
- [31] a) F. Yokokawa, T. Shioiri, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8638; b) J. D. White, R. Hanselmann, D. J. Wardrop, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1106.
- [32] a) F. Yokokawa, H. Fujiwara, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1915; b) F. Yokokawa, H. Fujiwara, T. Shioiri, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1759.
- [33] a) J.'i. Kobayashi, M. Ishibashi, H. Nakamura, Y. Ohizumi, T. Yamasu, T. Sasaki, Y. Hirata, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5755; b) J.'i. Kobayashi, M. Ishibashi, H. Hirota, *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1435.
- [34] a) H. W. Lam, G. Pattenden, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 508; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 526; b) R. E. Maleczka, L. R. Terrell, F. Geng, J. S. Ward, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2841; c) B. M. Trost, J. D. Chisholm, S. T. Wroblewski, M. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12420.
- [35] B. M. Trost, P. E. Harrington, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5028.
- [36] P. A. Horton, F. E. Koehn, R. E. Longley, O. J. McConnell, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6015.
- [37] E. Lee, H. Y. Song, J. W. Kang, D.-S. Kim, C.-K. Jung, J. M. Joo, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 384.
- [38] a) E. Lee, H. Y. Song, J. M. Joo, J. W. Kang, D. S. Kim, C. K. Jung, C. Y. Hong, S. Jeong, K. Jeon, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3519; b) H. Y. Song, J. M. Joo, J. W. Kang, D.-S. Kim, C.-K. Jung, H. S. Kwak, J. H. Park, E. Lee, C. Y. Hong, S. Jeong *et al.*, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8080.
- [39] P. Krastel, S. Roggo, M. Schirle, N. T. Ross, F. Perruccio, P. Aspesi, T. Aust, K. Buntin, D. Estoppey, B. Liechty *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10149; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 10287.
- [40] C. Pooch, Masterarbeit: *Synthetische Studien zu Nannocystin A*, Leibniz Universität Hannover, Hannover, **2015**.
- [41] H. Hoffmann, H. Kogler, W. Heyse, H. Matter, M. Caspers, D. Schummer, C. Klemke-Jahn, A. Bauer, G. Penarier, L. Debussche *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10145; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 10283.
- [42] a) P. Marfey, *Carlsberg Res. Commun.* **1984**, *49*, 591; b) K. Fujii, Y. Ikai, T. Mayumi, H. Oka, M. Suzuki, K.-i. Harada, *Anal. Chem.* **1997**, *69*, 3346; c) K. Fujii, Y. Ikai, H. Oka, M. Suzuki, K.-i. Harada, *Anal. Chem.* **1997**, *69*, 5146.

- [43] P. A. Sánchez-Murcia, Á. Cortés-Cabrera, F. Gago, *J. Comput. Aided Mol. Des.* **2017**, *31*, 915.
- [44] Y. Tian, X. Xu, Y. Ding, X. Hao, Y. Bai, Y. Tang, X. Zhang, Q. Li, Z. Yang, W. Zhang *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *150*, 626.
- [45] Y. Tian, Y. Ding, X. Xu, Y. Bai, Y. Tang, X. Hao, W. Zhang, Y. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 3206.
- [46] Y. Tian, J. Wang, W. Liu, X. Yuan, Y. Tang, J. Li, Y. Chen, W. Zhang, *J. Mol. Struct.* **2019**, *1181*, 568.
- [47] Z. Meng, L. Souillart, B. Monks, N. Huwyler, J. Herrmann, R. Müller, A. Fürstner, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6977.
- [48] Q. Liu, X. Yang, J. Ji, S.-L. Zhang, Y. He, *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *170*, 99.
- [49] a) Z. Wang, *Synthesis* **2019**, *51*, 2252; b) W. Zhang, *Molecules* **2020**, *25*, 5327.
- [50] J. Huang, Z. Wang, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4702.
- [51] L. Liao, J. Zhou, Z. Xu, T. Ye, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13263; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 13457.
- [52] Z. Yang, X. Xu, C.-H. Yang, Y. Tian, X. Chen, L. Lian, W. Pan, X. Su, W. Zhang, Y. Chen, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5768.
- [53] Y.-H. Zhang, R. Liu, B. Liu, *Chem. Comm.* **2017**, *53*, 5549.
- [54] R. Liu, M. Xia, Y. Zhang, S. Fu, B. Liu, *Tetrahedron* **2019**, *75*, 1781.
- [55] Q. Liu, P. Hu, Y. He, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9217.
- [56] C. Poock, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4536.
- [57] H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5919.
- [58] J. E. Dettwiler, W. D. Lubell, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 177.
- [59] P. Jain, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11884.
- [60] S.-I. Shirokawa, M. Kamiyama, T. Nakamura, M. Okada, A. Nakazaki, S. Hosokawa, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13604.
- [61] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.
- [62] a) N. Sagawa, H. Sato, S. Hosokawa, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 198; b) H. Tsukada, Y. Mukaeda, S. Hosokawa, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 678.
- [63] M. T. Gieseler, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2430.
- [64] Y. Yang, I. B. Perry, G. Lu, P. Liu, S. L. Buchwald, *Science* **2016**, *353*, 144.
- [65] C. Jahns, Dissertation: *Totalsynthese von Pellasoren A und Baceridin und Studien zur Totalsynthese der Aetheramide A und B*, Leibniz Universität Hannover, Hannover, **2012**.
- [66] L. Gerstmann, M. Kalesse, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 11210.
- [67] J. M. Humphrey, A. R. Chamberlin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2243.
- [68] J. Coste, E. Frerot, P. Jouin, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2437.
- [69] N. Schläger, A. Kirschning, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7721.
- [70] J. Wang, V. Boyarskikh, J. D. Rainier, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 700.
- [71] a) L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499; b) W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733.
- [72] S. Simsek, M. Horzella, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5637.
- [73] A. V. Malkov, K. Vranková, M. Cerný, P. Kocovský, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8425.

- [74] S. N. Avula, M. Sunitha, R. G. Chakunta, *Acta Chim. Slov.* **2016**, 344.
- [75] K. K. Anantoju, T. C. Maringanti, B. Syed Mohd., *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 2938.
- [76] T. Golakoti, J. Ogino, C. E. Heltzel, T. Le Husebo, C. M. Jensen, L. K. Larsen, G. M. L. Patterson, R. E. Moore, S. L. Mooberry, T. H. Corbett *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12030.
- [77] L. Williams, Z. Zhang, F. Shao, P. J. Carroll, M. M. Joullié, *Tetrahedron* **1996**, 52, 11673.
- [78] M. Zhao, J. Li, E. Mano, Z. Song, D. M. Tschaen, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2564.
- [79] a) W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.* **1970**, 103, 2024; b) F. Weygand, A. Prox, L. Schmidhammer, W. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2, 183; *Angew. Chem.* **1963**, 75, 282.
- [80] W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.* **1970**, 103, 788.
- [81] R. Subirós-Funosas, R. Prohens, R. Barbas, A. El-Faham, F. Albericio, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 9394.
- [82] A. El-Faham, R. Subirós Funosas, R. Prohens, F. Albericio, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 9404.
- [83] a) A. Devos, J. Remion, A.-M. Frisque-Hesbain, A. Colens, L. Ghosez, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 1180; b) L. Ghosez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, 11, 852; *Angew. Chem.* **1972**, 84, 901.
- [84] a) D. F. DeTar, R. Silverstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 1020; b) D. F. DeTar, R. Silverstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 1013.
- [85] J. Sheehan, P. Cruickshank, G. Boshart, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2525.
- [86] a) L. A. Carpino, H. Imazumi, A. El-Faham, F. J. Ferrer, C. Zhang, Y. Lee, B. M. Foxman, P. Henklein, C. Hanay, C. Mügge *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 441; *Angew. Chem.* **2002**, 114, 457; b) L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4397.
- [87] J. Coste, E. Frérot, P. Jouin, B. Castro, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1967.
- [88] E. Frérot, J. Coste, J. Poncet, P. Jouin, B. Castro, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2815.
- [89] E. Marcucci, J. Tulla-Puche, F. Albericio, *Org. Lett.* **2012**, 14, 612.
- [90] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989.
- [91] A. Trianto, I. Hermawan, N. J. de Voogd, J. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, 59, 1311.
- [92] .
- [93] S. G. Smith, J. M. Goodman, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12946.
- [94] N. Grimblat, M. M. Zanardi, A. M. Sarotti, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 12526.
- [95] T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, F. Shao, *Nat. Protoc.* **2007**, 2, 2451.
- [96] J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2543. G. Tarazona, G. Bénédict, R. Fernández, M. Pérez, J. Rodríguez, C. Jiménez, C. Cuevas, *J. Nat. Prod.* **2018**, 81, 343
- [97] S. K. Murphy, M. Zeng, S. B. Herzon, *Org. Lett.* **2016**, 18, 4880.
- [98] S. K. Murphy, M. Zeng, S. B. Herzon, *Org. Lett.* **2017**, 19, 4980.
- [99] S. K. Murphy, M. Zeng, S. B. Herzon, *Science* **2017**, 356, 956.
- [100] J. Cornil, P.-G. Echeverria, S. Reymond, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, A. Guérinot, J. Cossy, *Org. Lett.* **2016**, 18, 4534.

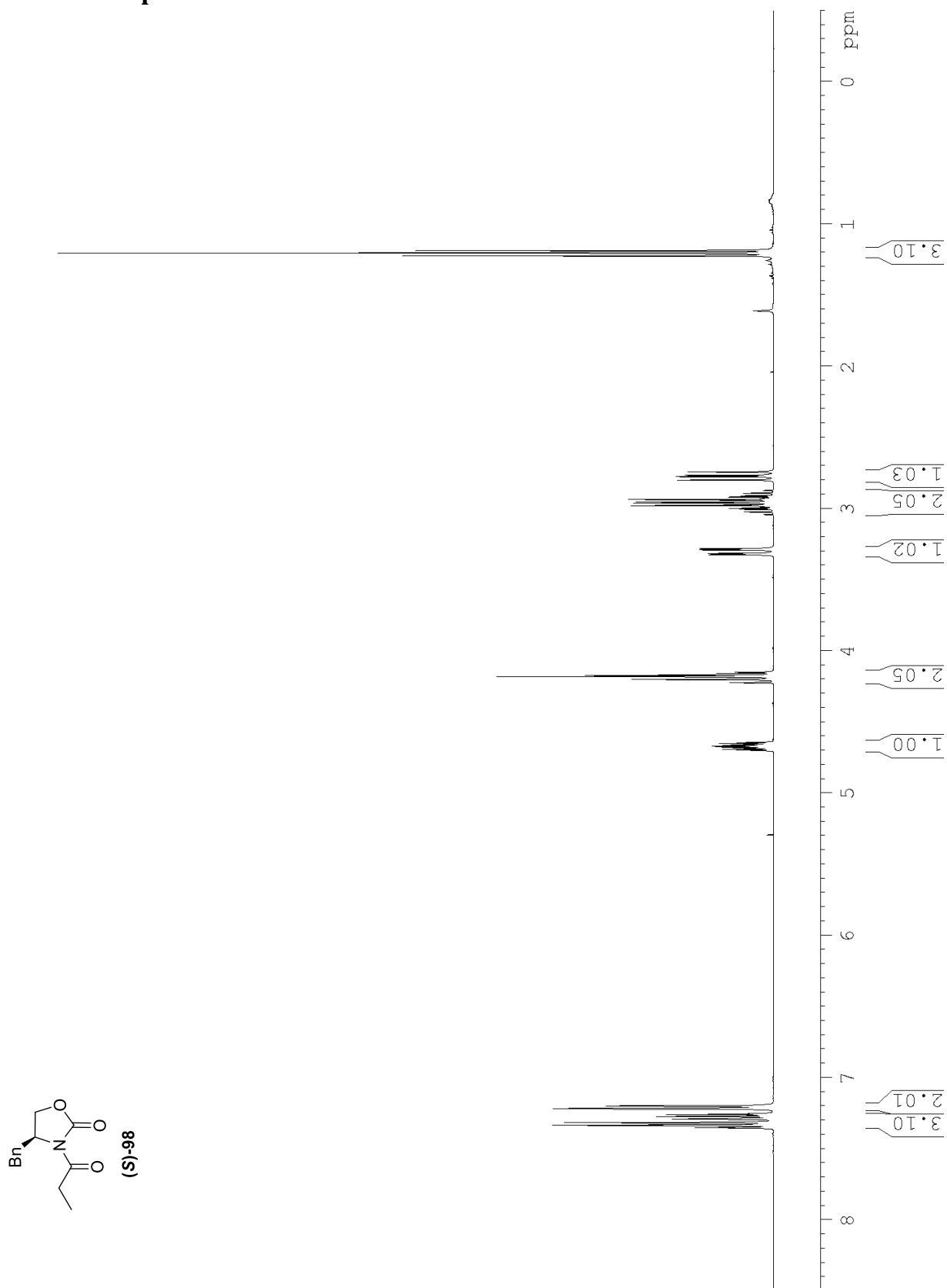
- [101] Z. J. Garlets, D. R. White, J. P. Wolfe, *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 636.
- [102] D. M. Schultz, J. P. Wolfe, *Synthesis* **2012**, *44*, 351.
- [103] J. Wolfe, *Synlett* **2008**, *19*, 2913.
- [104] John P. Wolfe, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 571.
- [105] C. Schuster, M. Knollmueller, P. Gaertner, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2430.
- [106] R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801; *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 863.
- [107] M. C. Pirrung, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 82.
- [108] K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. S. Jeong, H. L. Kwong, K. Morikawa, Z. M. Wang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768.
- [109] K. Körber, P. Risch, R. Brückner, *Synlett* **2005**, *19*, 2905.
- [110] A. K. Ghosh, K. V. Rao, S. Akasapu, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5191.
- [111] B. Wu, R. Woodward, L. Wen, X. Wang, G. Zhao, P. G. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 8162.
- [112] Q. Chen, D. Schweitzer, J. Kane, V. J. Davisson, P. Helquist, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5157.
- [113] C. Sreekumar, K. P. Darst, W. C. Still, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4260.
- [114] G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2173.
- [115] J. Chen, T. Wang, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2827.
- [116] J. E. Barbarow, A. K. Miller, D. Trauner, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2901.
- [117] E. Richmond, K. B. Ling, N. Duguet, L. B. Manton, N. Çelebi-Ölçüm, Y.-H. Lam, S. Alsancak, A. M. Z. Slawin, K. N. Houk, A. D. Smith, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1807.
- [118] I. Jaunzeme, A. Jirgensons, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5794.
- [119] C. Liu, Z.-W. Lin, Z.-H. Zhou, H.-B. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 5395.
- [120] B. M. Trost, J. L. Belletire, S. Godleski, P. G. McDougal, J. M. Balkovec, J. J. Baldwin, M. E. Christy, G. S. Ponticello, S. L. Varga, J. P. Springer, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370.
- [121] Y. Brunel, G. Rousseau, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5793.
- [122] D. J. Cram, K. R. Kopecky, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2748.
- [123] W. Lölsberg, S. Werle, J.-M. Neudörfl, H.-G. Schmalz, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5996.
- [124] M. Albashkar, Bachelorarbeit: *Untersuchungen zur asymmetrischen Cycloetherifizierung*, Leibniz Universität Hannover, Hannover, **2018**.
- [125] S. H. Kang, C. M. Park, S. B. Lee, M. Kim, *Synlett* **2004**, *7*, 1279.
- [126] a) H. Jin, J. Uenishi, W. J. Christ, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644; b) K. Takai, K. Kimura, T. Kuroda, T. Hiyama, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5281; c) Y. Okude, S. Hirano, T. Hiyama, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179.
- [127] Z.-K. Wan, H.-W. Choi, F.-A. Kang, K. Nakajima, D. Demeke, Y. Kishi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4431.
- [128] P. Gmeiner, F. Orecher, C. Thomas, K. Weber, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 381.
- [129] G. Meier, X. Ligneau, H. H. Pertz, C.R. Ganellin, J.-C. Schwartz, W. Schunack, H. Stark, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2535.
- [130] L. C. Swallen, C. E. Boord, *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 651.
- [131] a) R. Giovannini, T. Stüdemann, A. Devasagayaraj, G. Dussin, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3544; b) K. Park, K. Yuan, W. J. Scott, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4866.

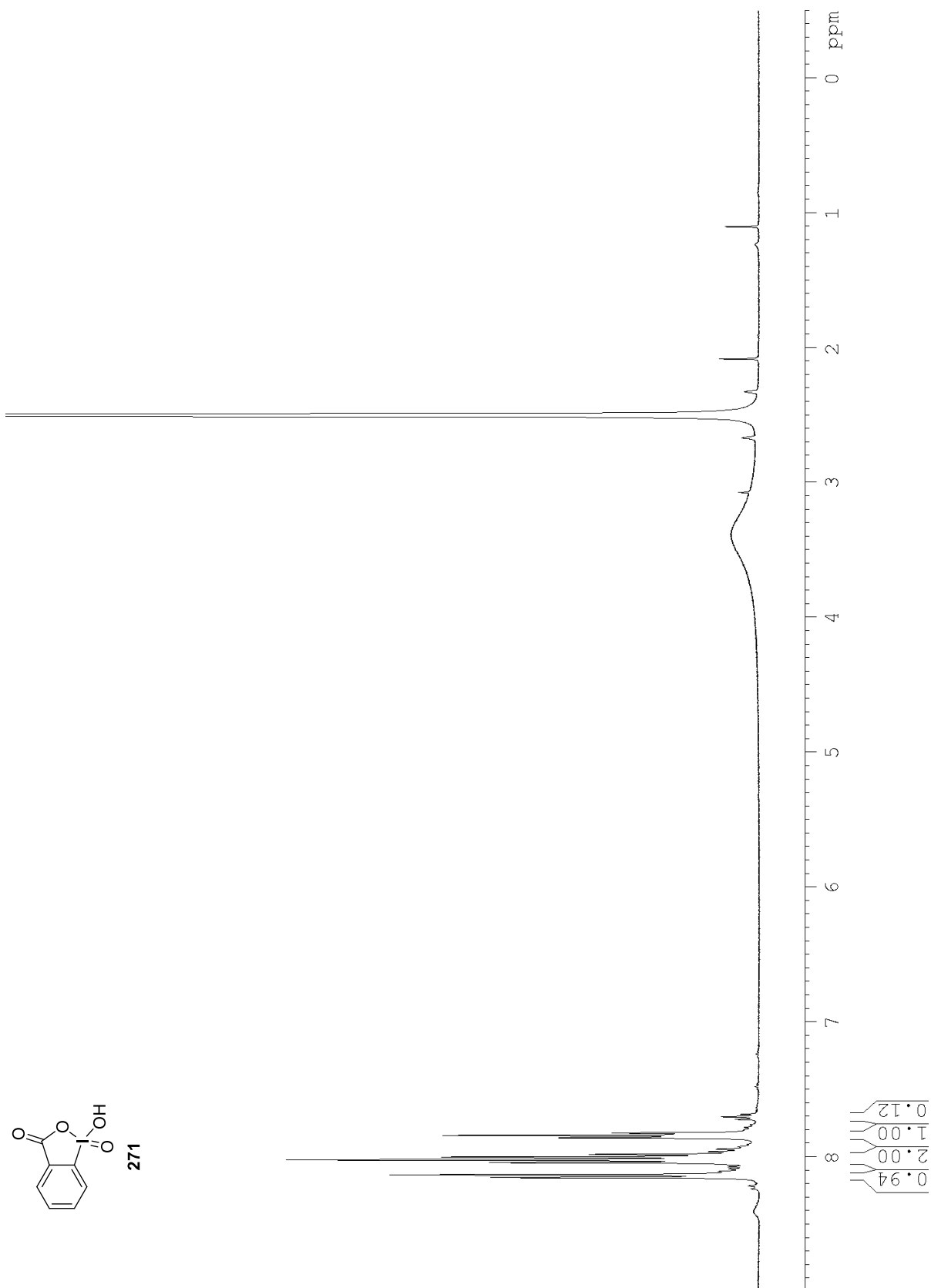
- [132] a) B. A. Hopkins, Z. J. Garlets, J. P. Wolfe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13390; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 13588; b) Naifu Hu, Ke Li, Zheng Wang, Wenjun Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5044; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 5128.
- [133] L. Catti, K. Tiefenbacher, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 892.
- [134] A. K. Ghosh, A. J. Tomaine, K. E. Cantwell, *Synthesis* **2017**, *49*, 4229.
- [135] T. Flessner, S. Doye, *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 186.
- [136] a) R. Martín, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7236; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7374 b) Vincenzo Calò, Angelo Nacci, Antonio Monopoli, Pietro Cotugno, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1272.
- [137] T. Nishimura, N. Kakiuchi, M. Inoue, S. Uemura, *Chem. Commun.* **2000**, 1245.
- [138] S. Drissi-Amraoui, M. S. T. Morin, C. Crévisy, O. Baslé, R. Marcia de Figueiredo, M. Mauduit, J.-M. Campagne, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11830; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 11996 .
- [139] M. Kretschmer, D. Menche, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 382.
- [140] J. R. Parikh, W. v. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505.
- [141] a) C. L. Hugelshofer, T. Magauer, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3807; b) T. Satoh, K. Nanba, S. Suzuki, *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 817.
- [142] a) W. S. Mahoney, D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291; b) I. Paterson, G. J. Naylor, N. M. Gardner, E. Guzmán, A. E. Wright, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 459.
- [143] a) A. F. Barrero, E. J. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, R. Meneses, *Synlett* **1999**, *10*, 1663; b) R. S. Sulake, H.-H. Lin, C.-Y. Hsu, C.-F. Weng, C. Chen, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6044.
- [144] T. Tsuda, T. Hayashi, H. Satomi, T. Kawamoto, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 537.
- [145] H. Lindlar, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 446.
- [146] G. Righi, L. Rossi, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 1321.
- [147] T. Ikeno, *Synlett* **1999**, *1*, 96.
- [148] R. Kranich, K. Eis, O. Geis, S. Mühle, J. W. Bats, H.-G. Schmalz, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2874.
- [149] a) M. Cornia, G. Casiraghi, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2869; b) F. Bigi, G. Casnati, G. Sartori, G. Araldi, G. Bocelli, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1121; c) G. Casiraghi, M. Cornia, G. Rassa, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4919.
- [150] H. Gaspar, M. Gavagnin, G. Calado, F. Castelluccio, E. Mollo, G. Cimino, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11032.
- [151] a) H. Wu, H. Nakamura, J.-i. Kobayashi, Y. Ohizumi, Y. Hirata, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3719; b) R. J. Capon, D. J. Faulkner, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1819; c) A. Carotenuto, M. R. Conte, E. Fattorusso, V. Lanzotti, S. Magno, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10751; d) J. Carroll, E. N. Jonsson, R. Ebel, M. S. Hartman, T. R. Holman, P. Crews, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6847; e) S. Yu, Z. Deng, P. Proksch, W. Lin, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1330; f) D. B. Abdjul, H. Yamazaki, S.-i. Kanno, O. Takahashi, R. Kirikoshi, K. Ukai, M. Namikoshi, *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 1428.
- [152] M. Vuagnoux-d'Augustin, A. Alexakis, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9647.

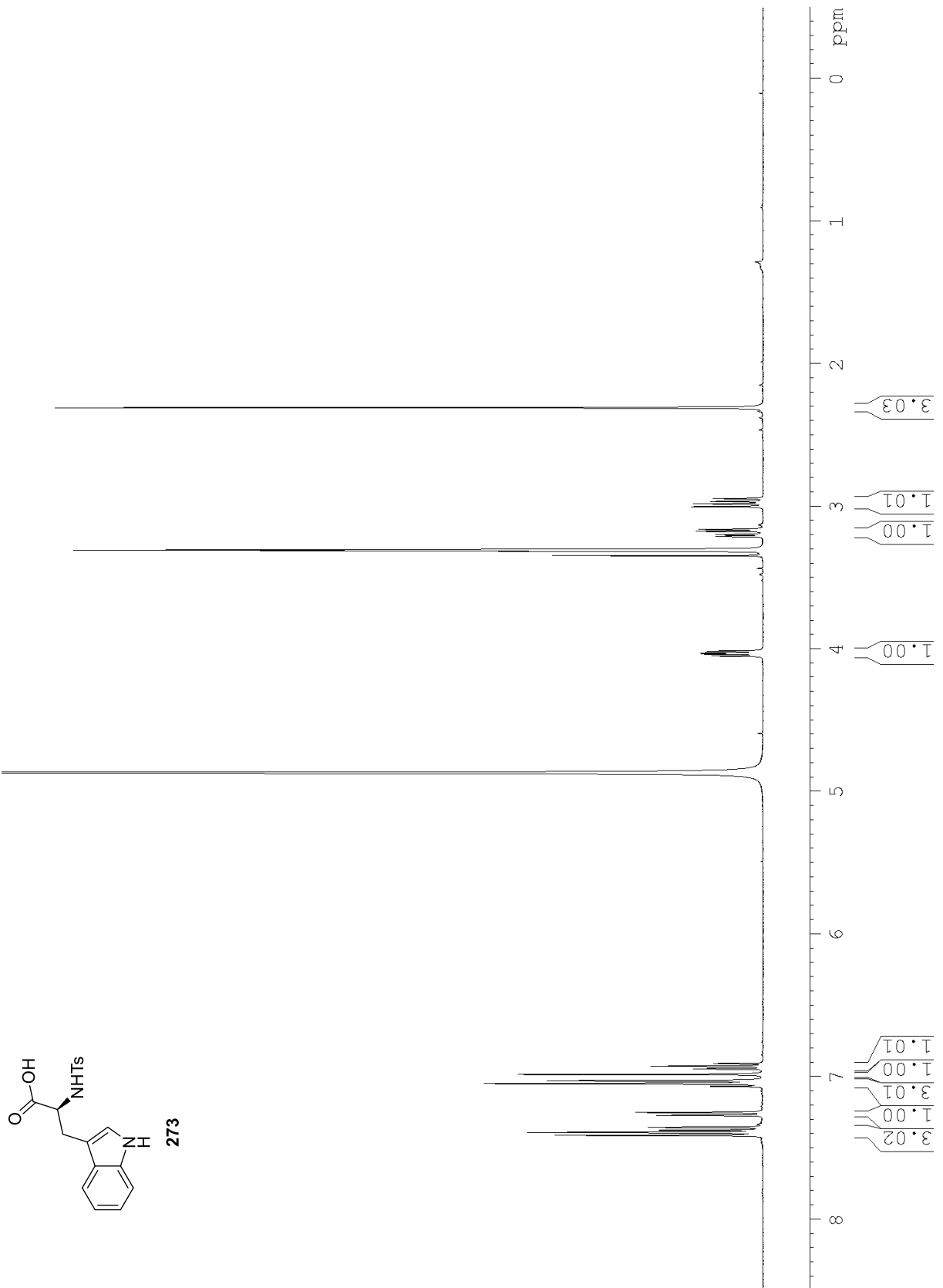
- [153] H. Li, Q. Chen, Z. Lu, A. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15555.
- [154] M. Tori, K. Hisazumi, T. Wada, M. Sono, K. Nakashima, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 961.
- [155] M. Tori, C. Makino, K. Hisazumi, M. Sono, K. Nakashima, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 301.
- [156] R. Lhermet, M. Durandetti, J. Maddaluno, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 710.
- [157] P. Angers, P. Canonne, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2397.
- [158] K. Asao, H. Iio, T. Tokoroyama, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6401.
- [159] a) P. Stahl, L. Kissau, R. Mazitschek, A. Huwe, P. Furet, A. Giannis, H. Waldmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11586; b) D. S. Müller, N. L. Untiedt, A. P. Dieskau, G. L. Lackner, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 660.
- [160] A. E. May, P. H. Willoughby, T. R. Hoye, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3292.
- [161] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.
- [162] M. Frigerio, M. Santagostino, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019.
- [163] S. T. Heller, R. Sarpong, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4572.
- [164] K. Rorig, J. D. Johnston, R. W. Hamilton, T. J. Telinski, *Org. Synth.* **1956**, *36*, 50.
- [165] T. Jaschinski, M. Hiersemann, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4114.
- [166] K. Koike, M. Nagano, M. Ebihara, T. Hirayama, M. Tsuji, H. Suga, H. Nagasawa, *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 4022.
- [167] P. Klausmeyer, O. M. Z. Howard, S. M. Shipley, T. G. McCloud, *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1369.
- [168] V. S. Aulakh, M. A. Ciufolini, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5900.
- [169] S. Poplata, A. Bauer, G. Storch, T. Bach, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8135.
- [170] a) J. Mikusek, J. Nugent, J. S. Ward, B. D. Schwartz, A. D. Findlay, J. S. Foot, M. G. Banwell, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3984; b) A. van der Gen, K. Wiedhaup, J. Swoboda, H. C. Dunathan, W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2656.
- [171] S. Luo, H. Xu, L. Zhang, J. Li, J.-P. Cheng, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 653.
- [172] M. F. Buffet, D. J. Dixon, G. L. Edwards, S. V. Ley, E. W. Tate, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1815.
- [173] A. K. Ghosh, A. J. Tomaine, K. E. Cantwell, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 396.
- [174] B. Du, C. Yuan, L. Zhang, L. Yang, B. Liu, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2217.
- [175] Y. Hayashi, H. Yamaguchi, M. Toyoshima, K. Okado, T. Toyo, M. Shoji, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1405.

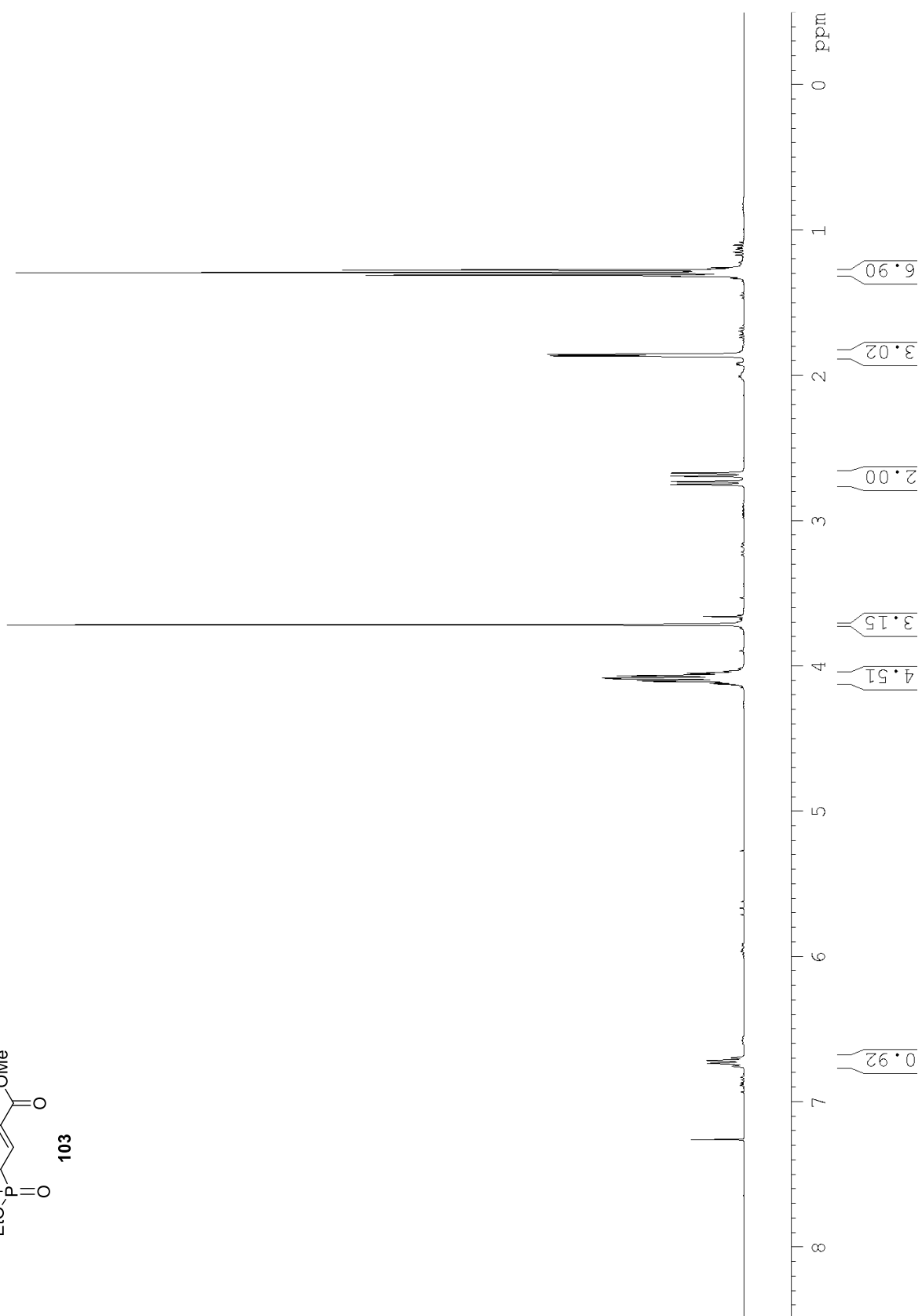
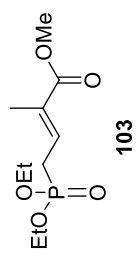
6 Anhang

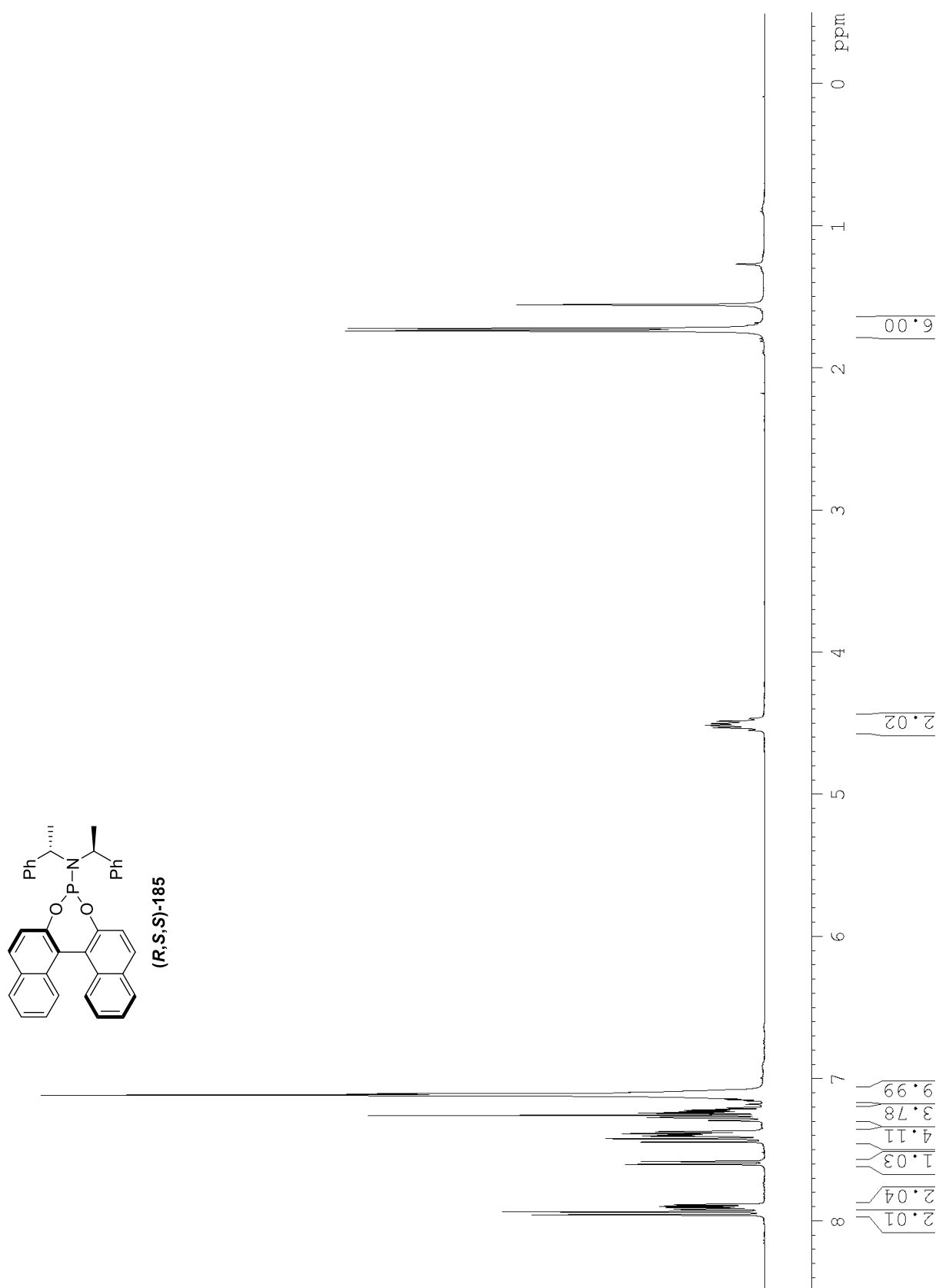
6.1 NMR-Spektren zu 4.2

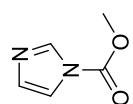




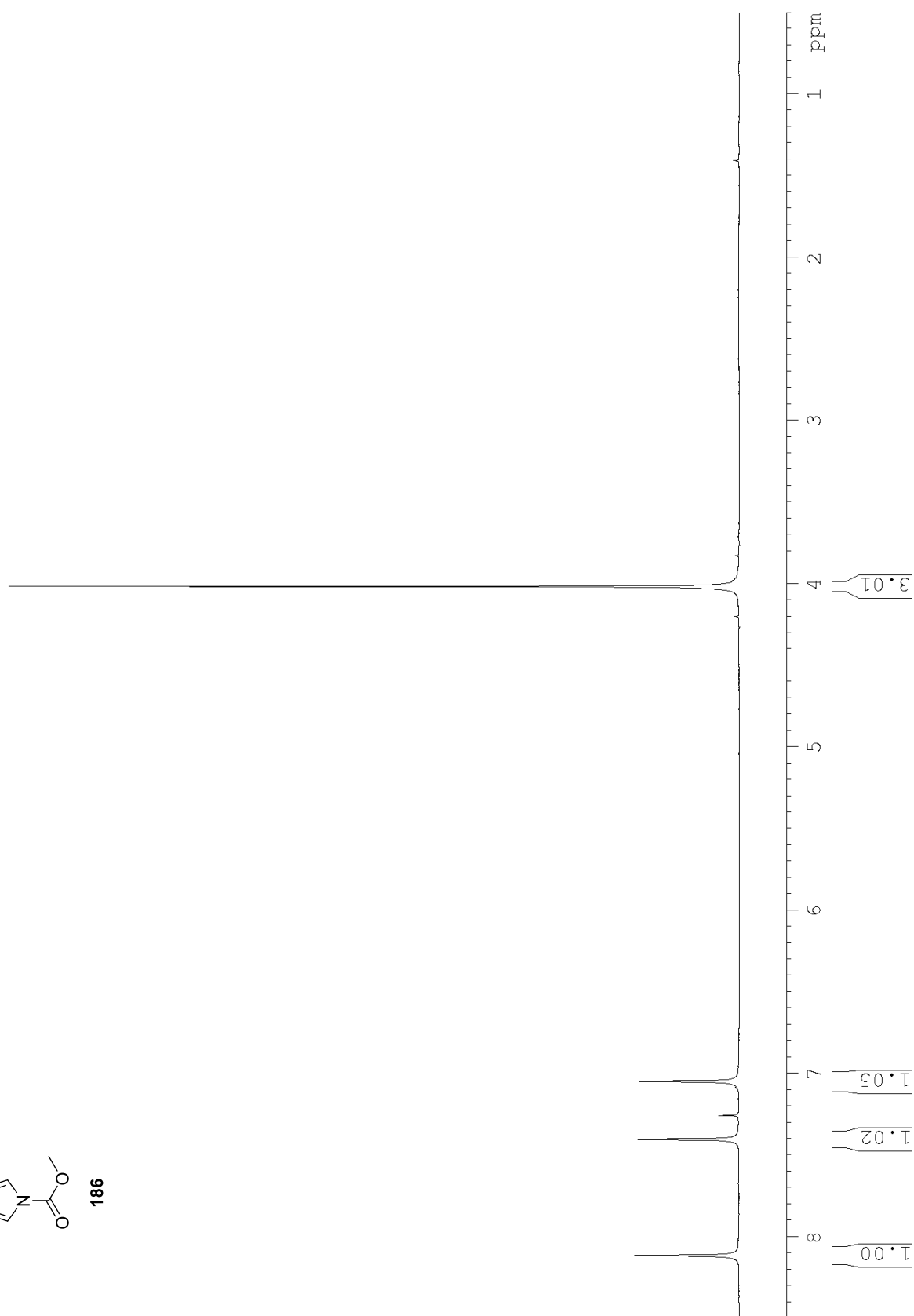


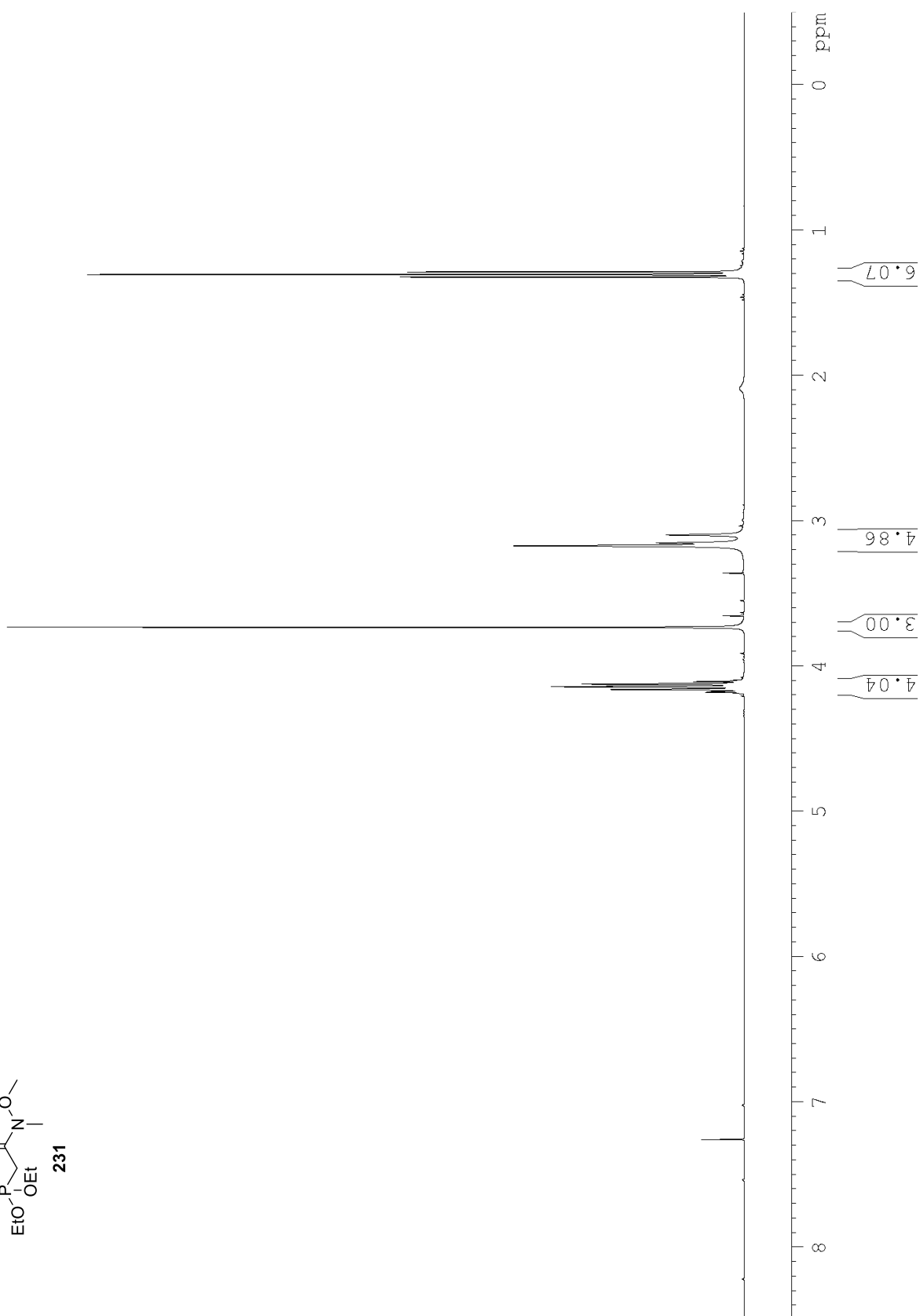
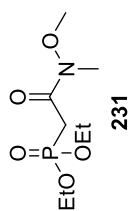


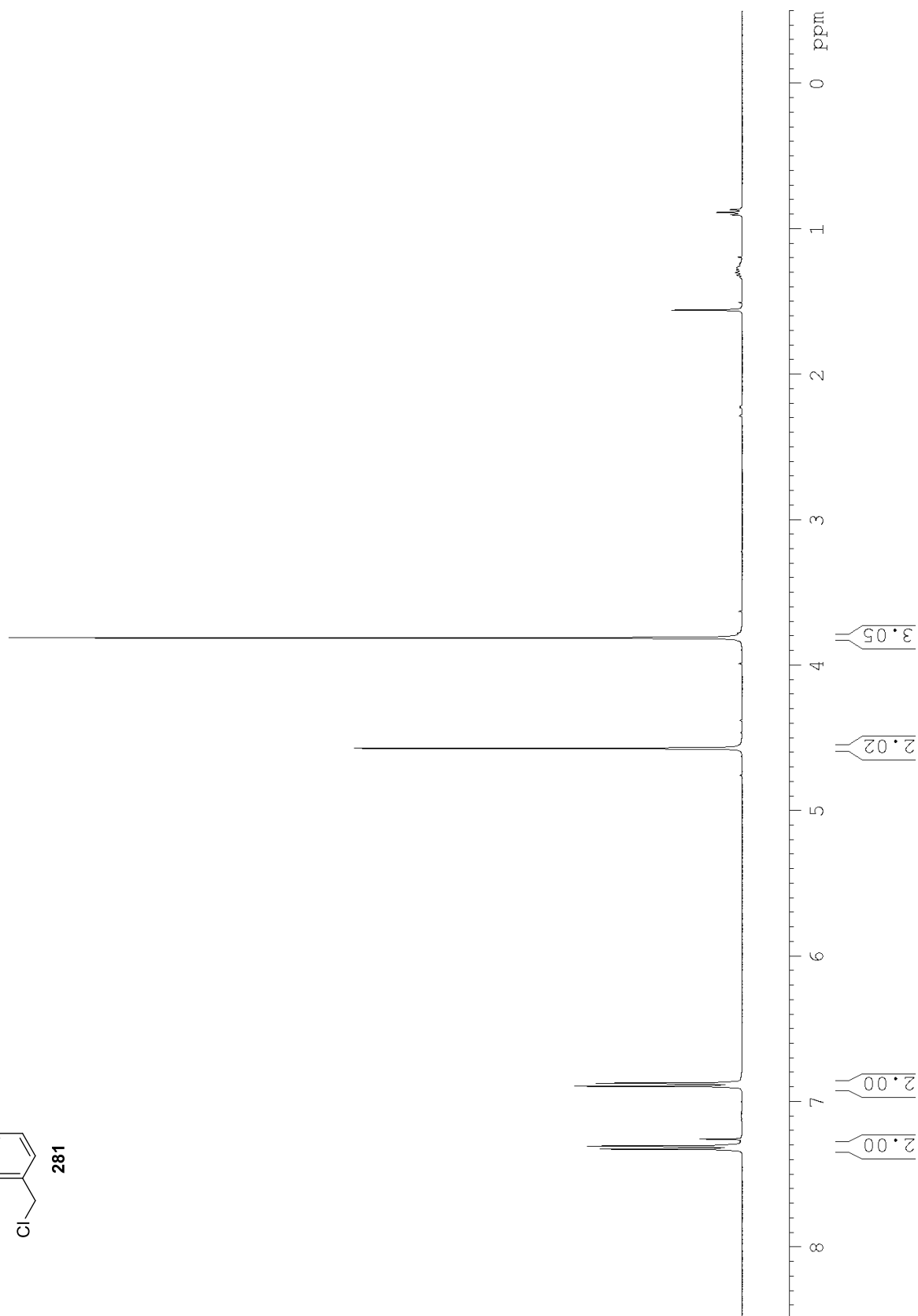
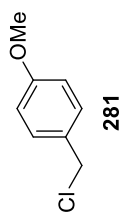




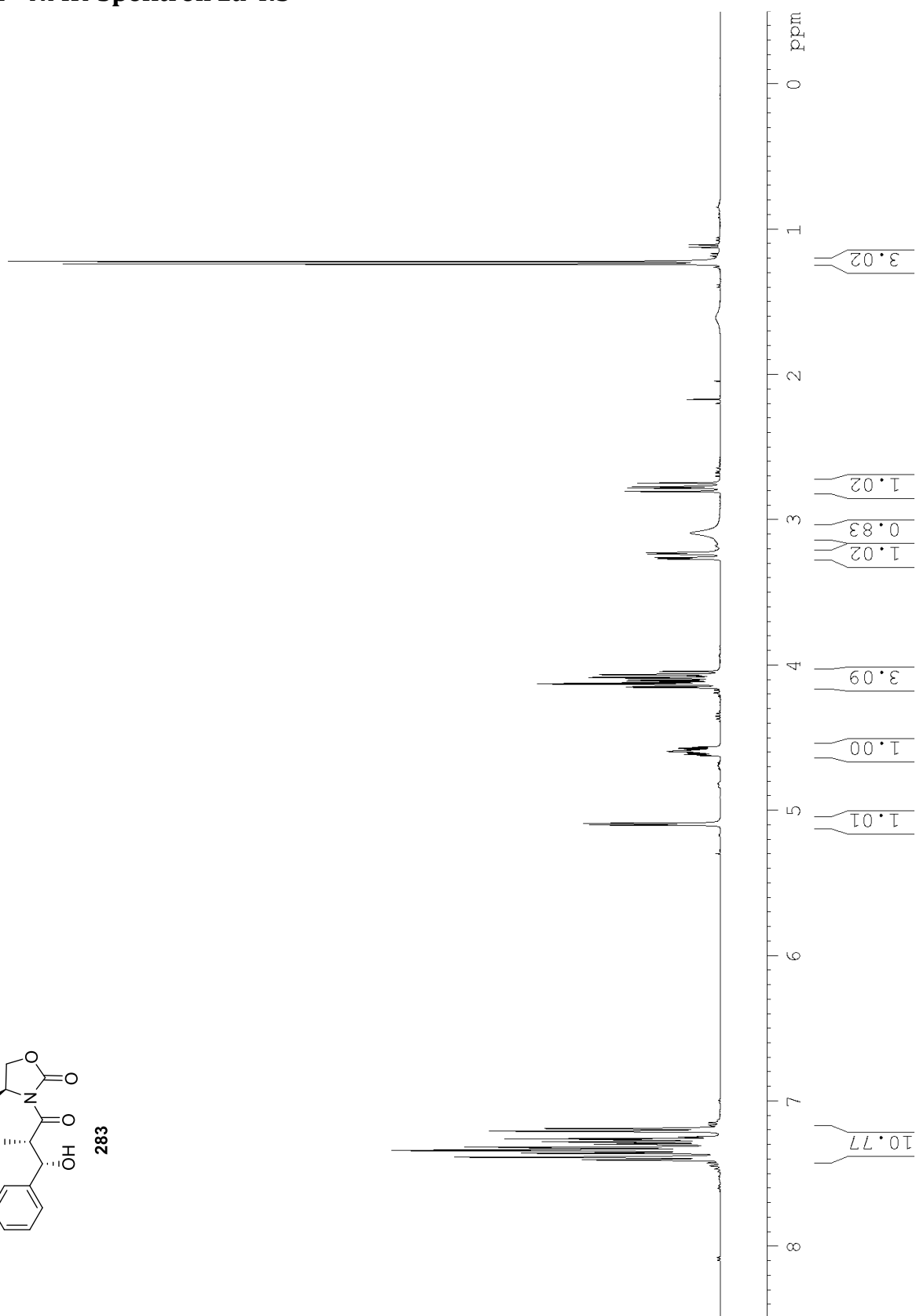
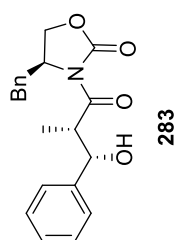
186

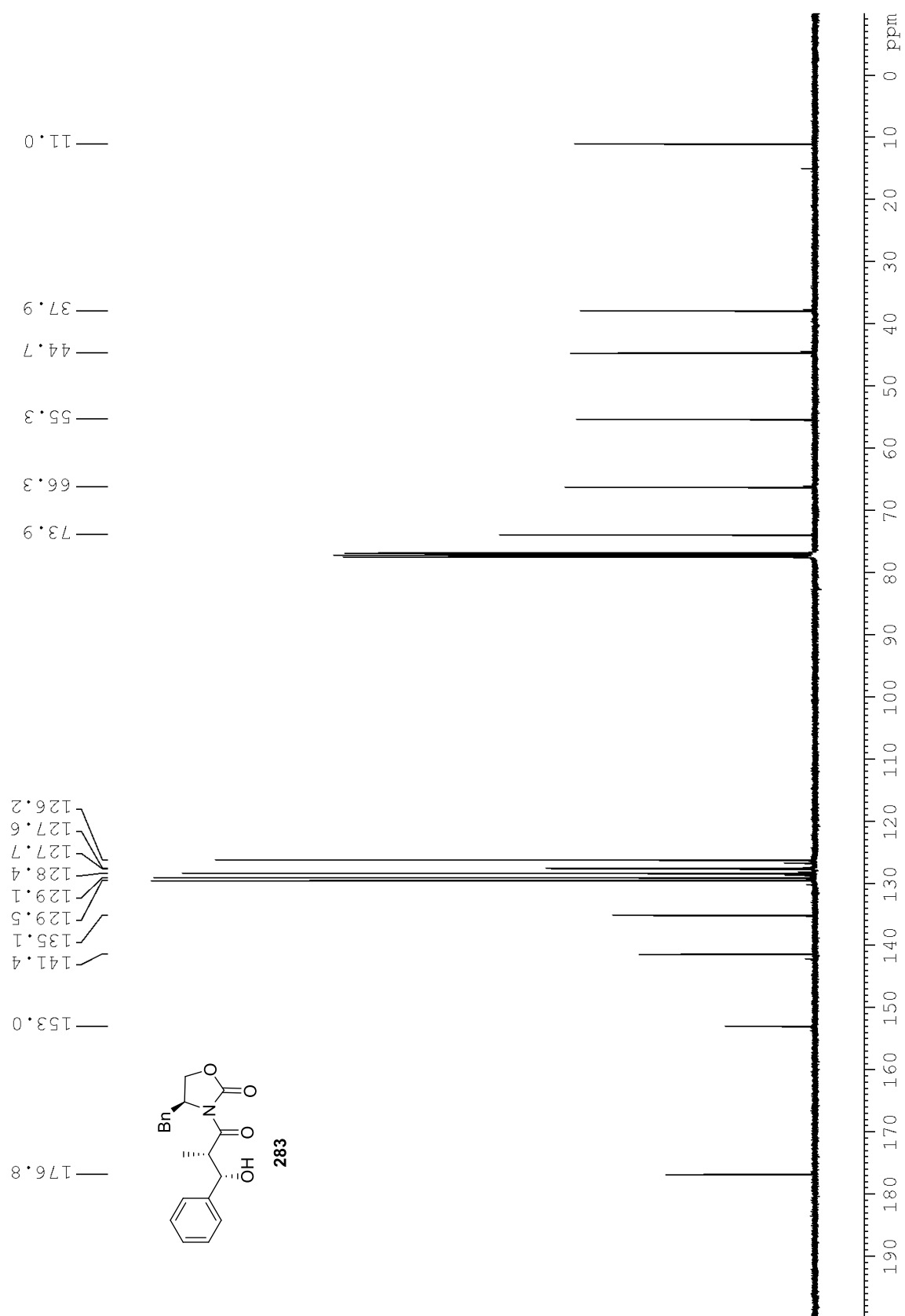


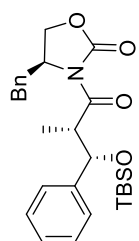




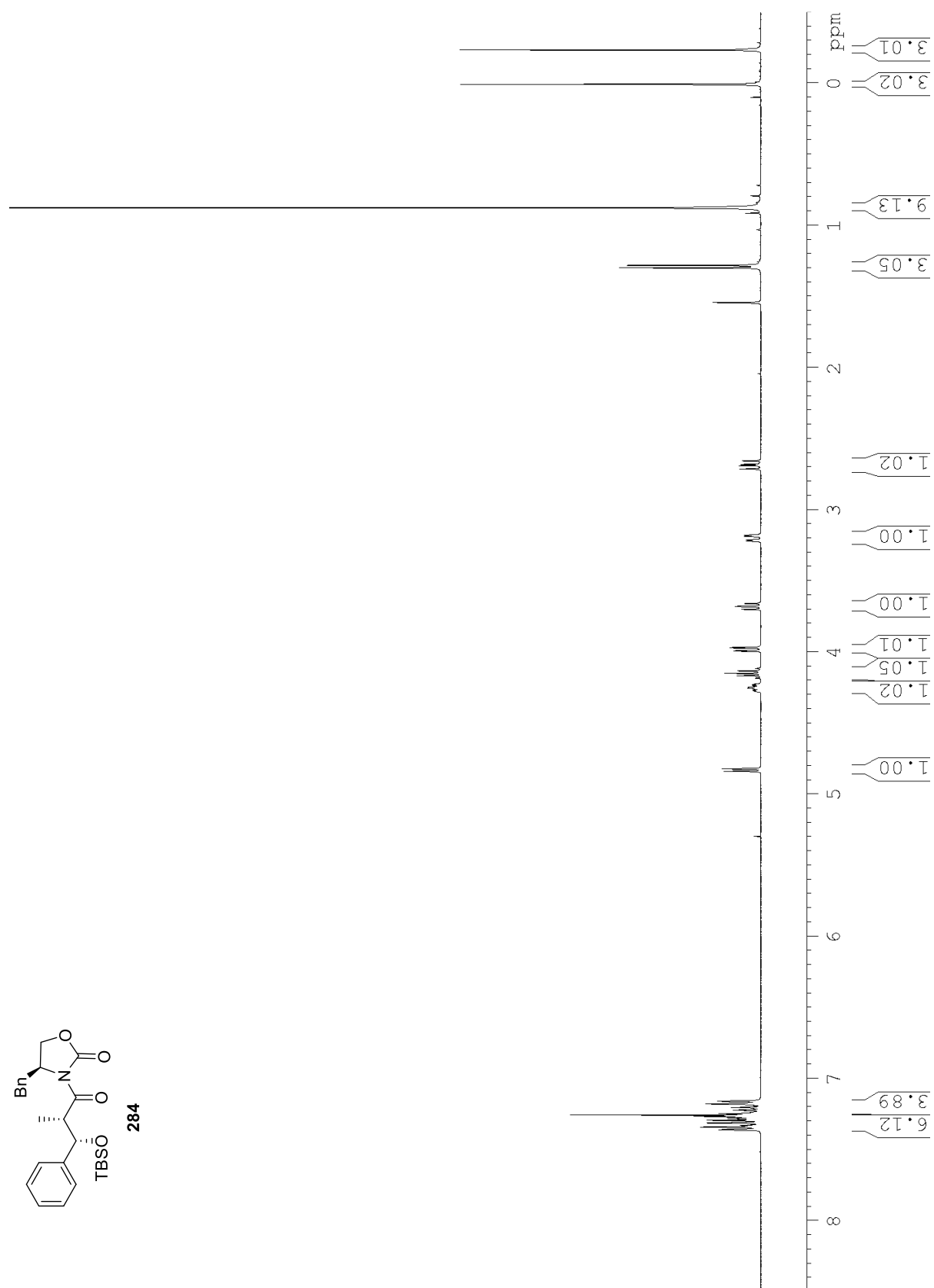
6.2 NMR-Spektren zu 4.3

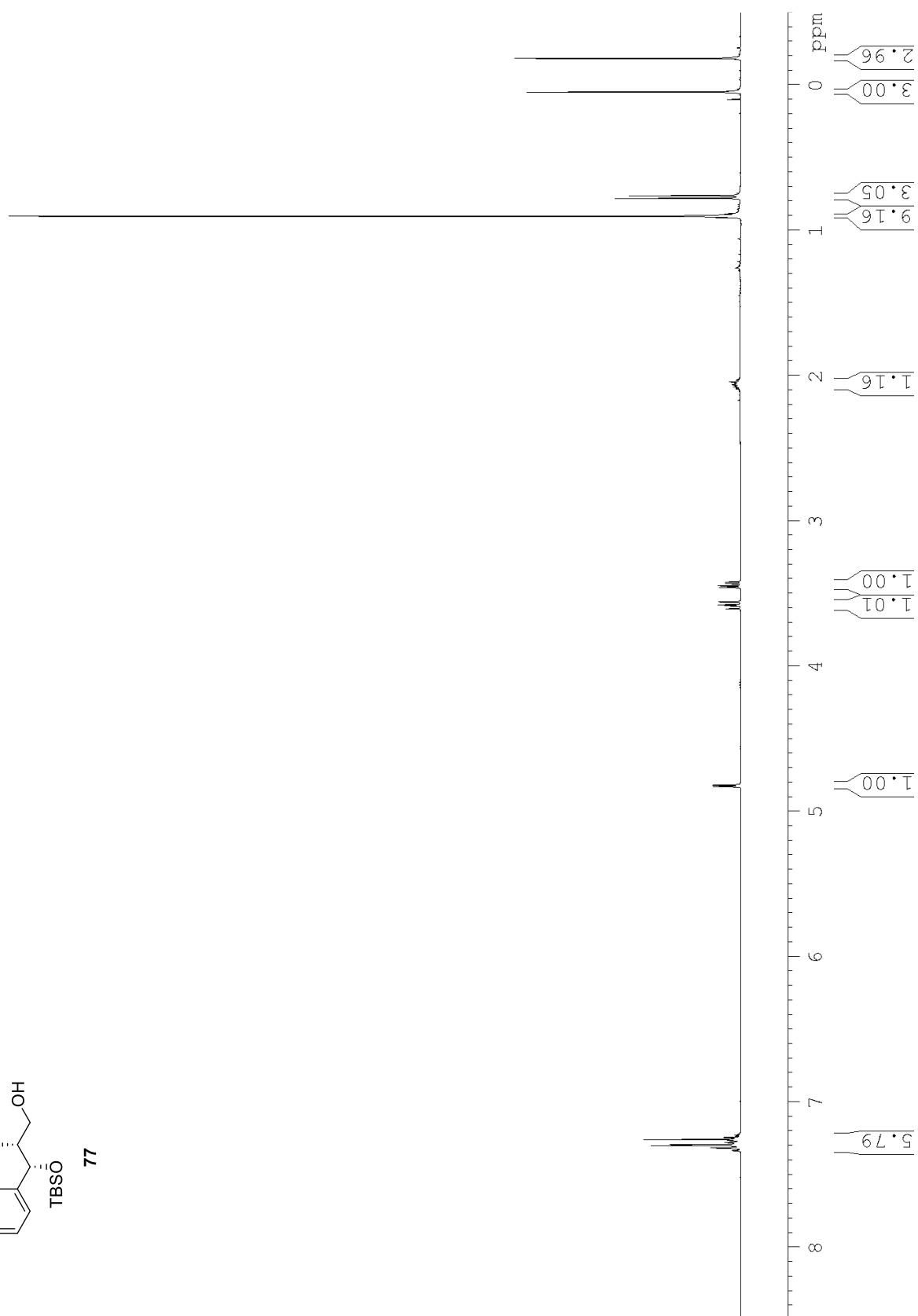
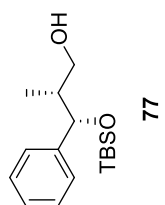


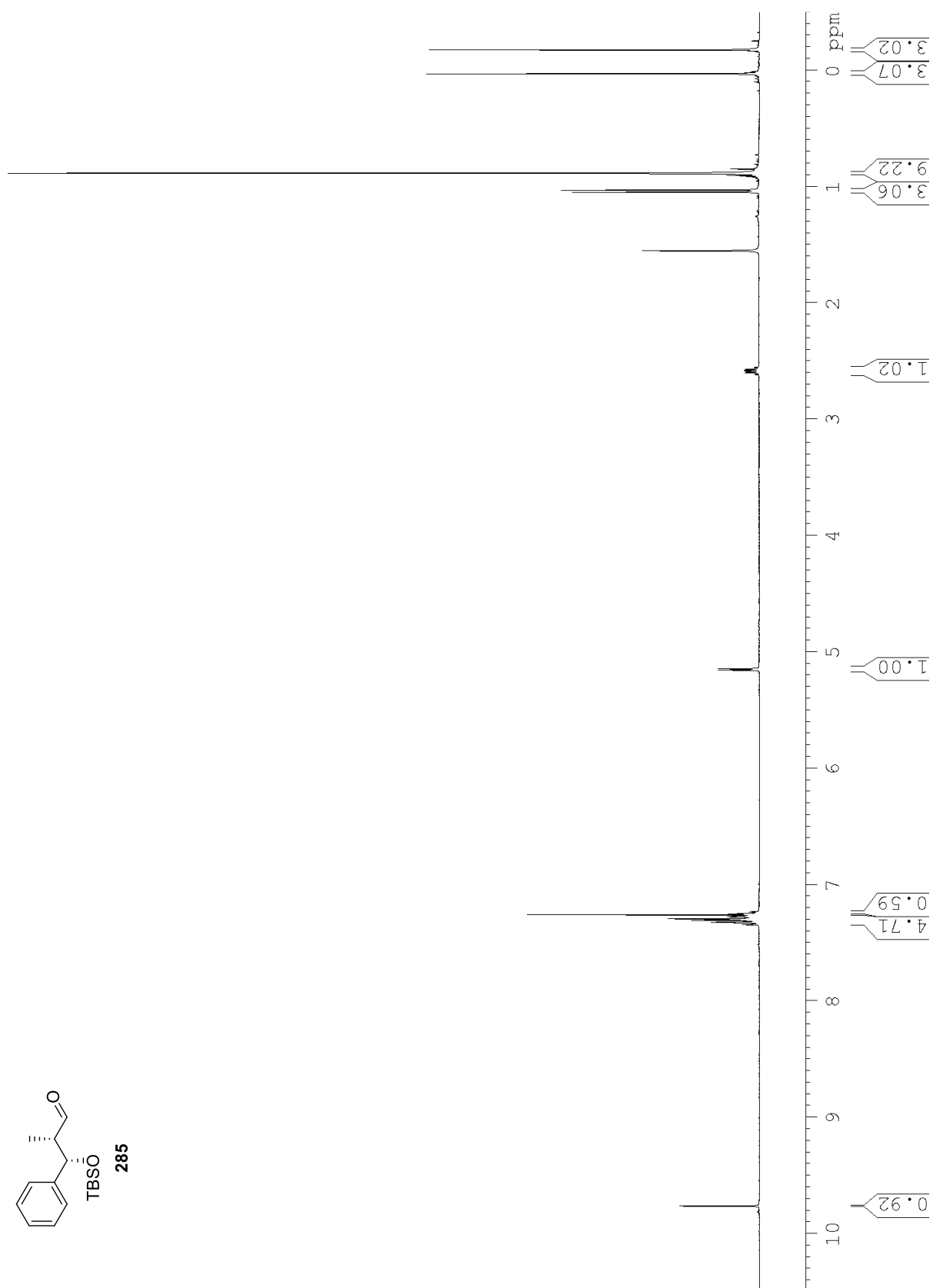
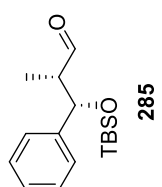


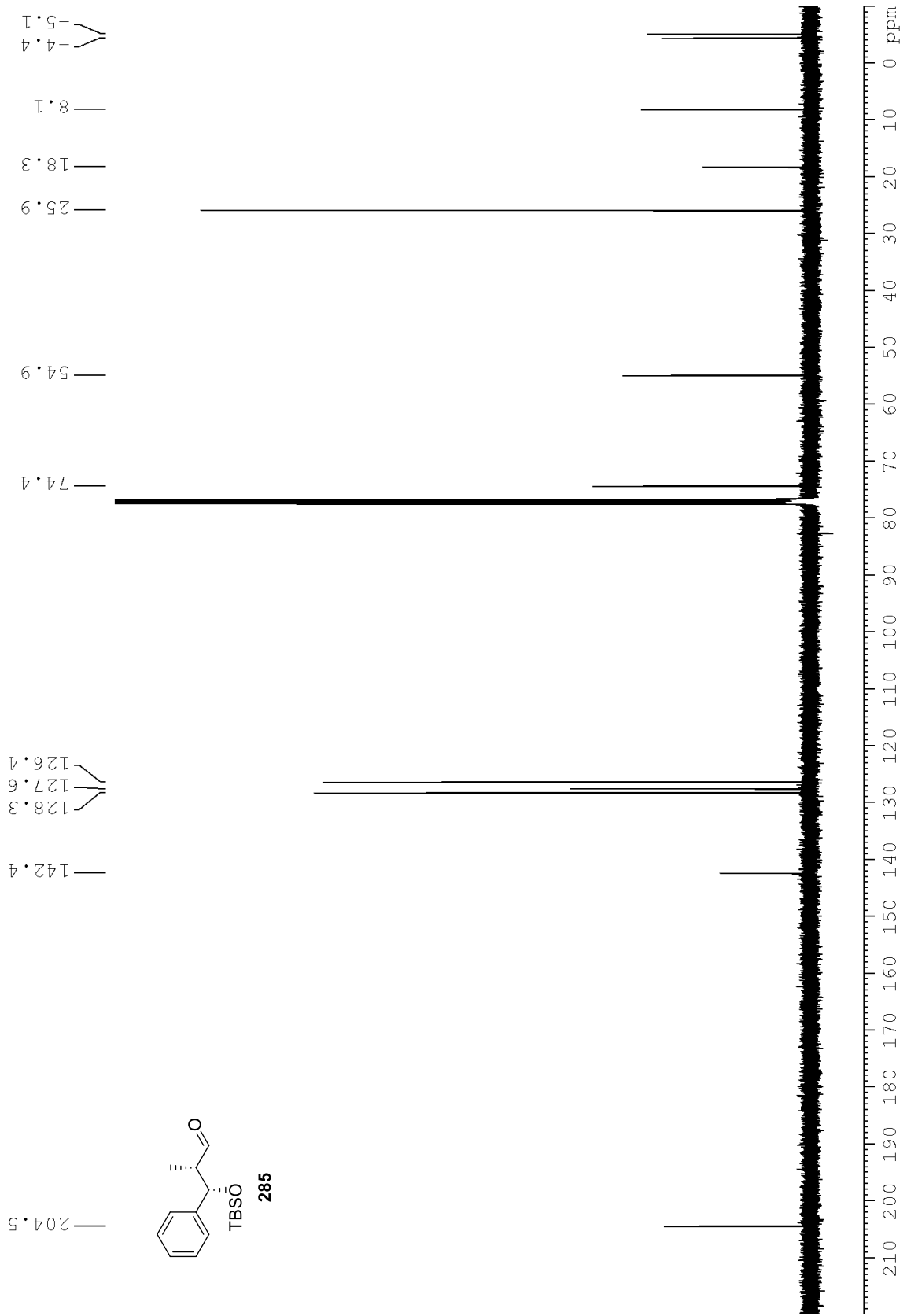


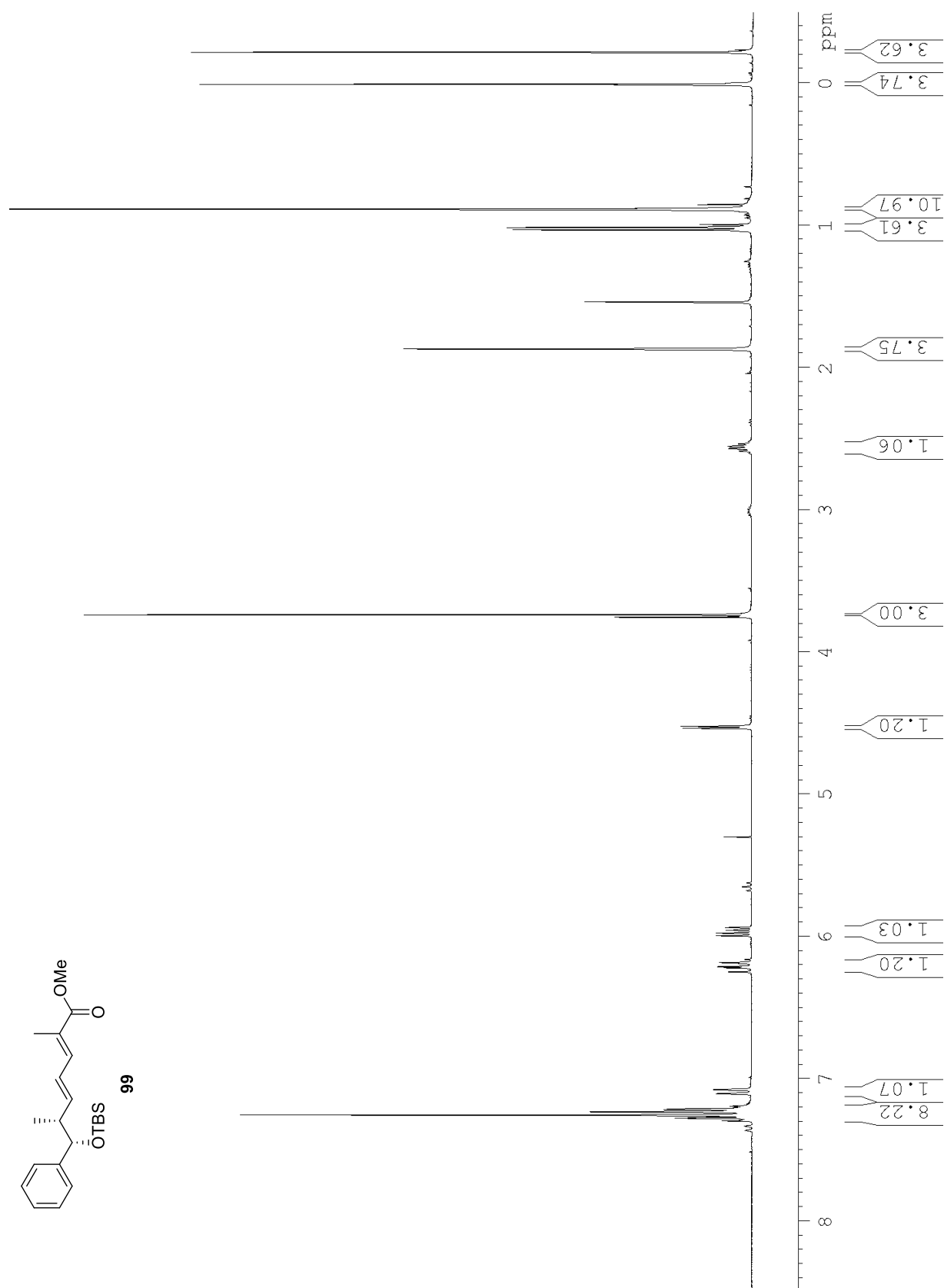
284

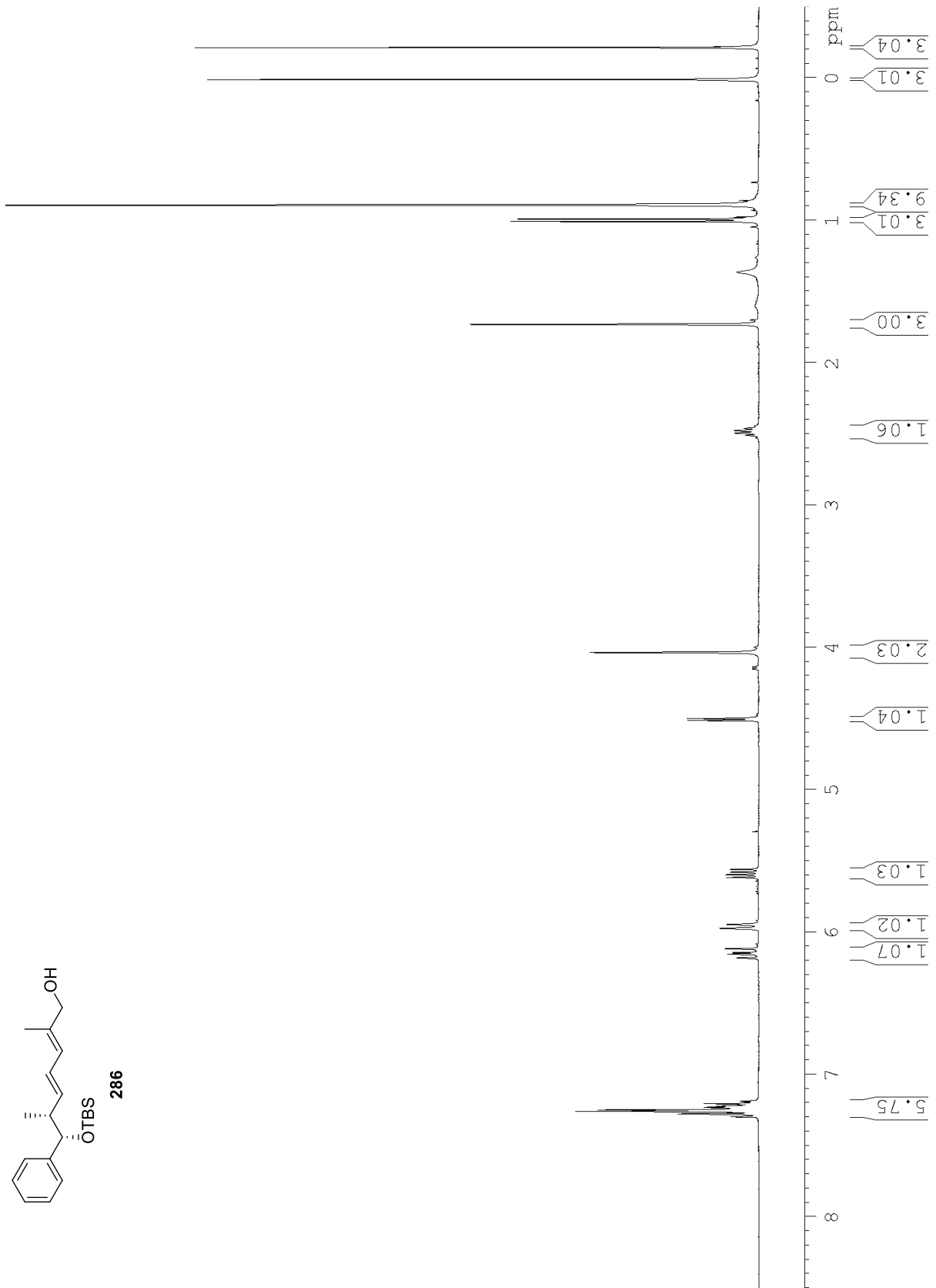
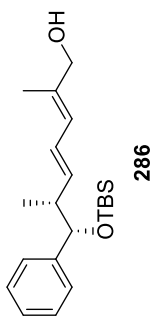


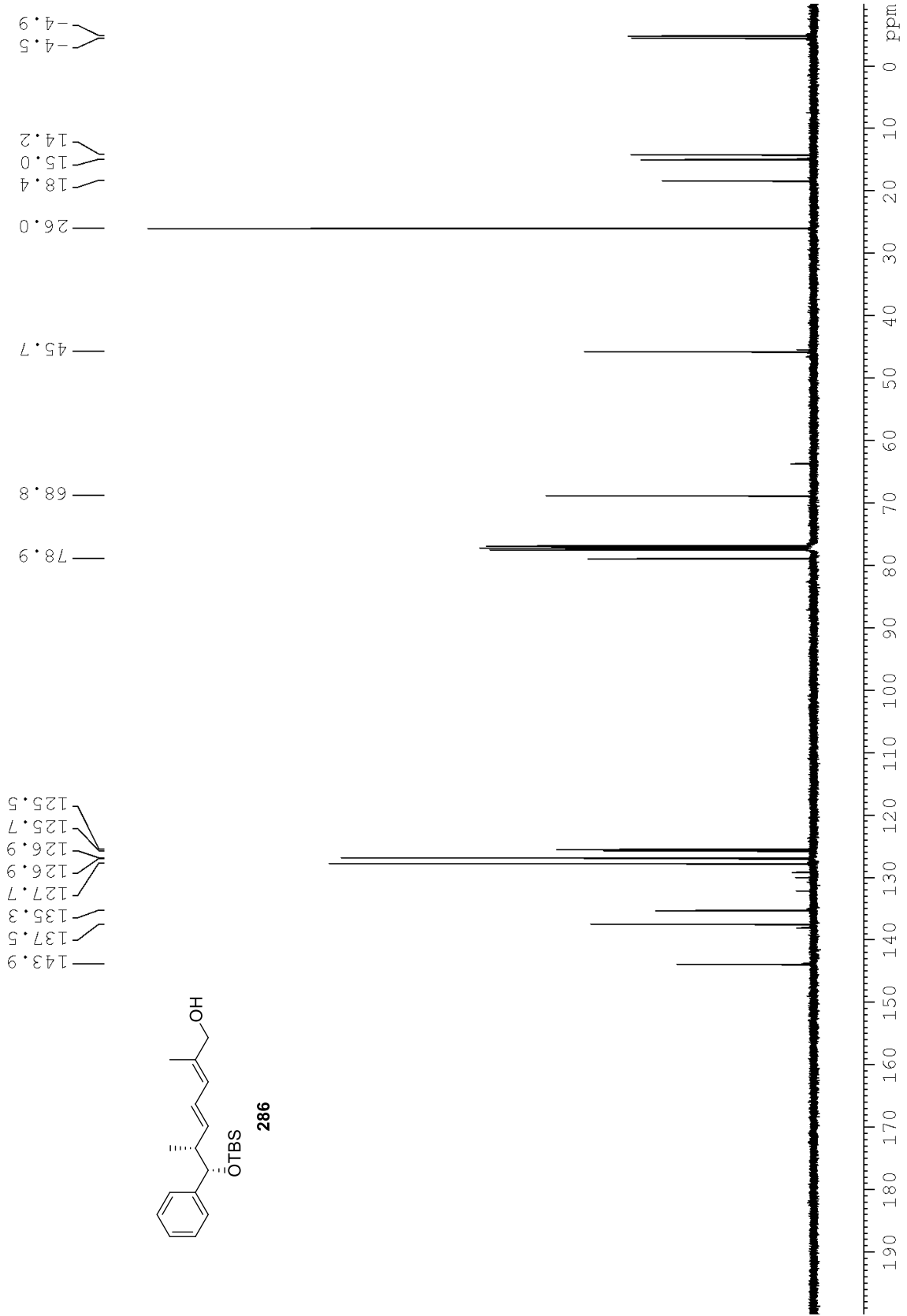


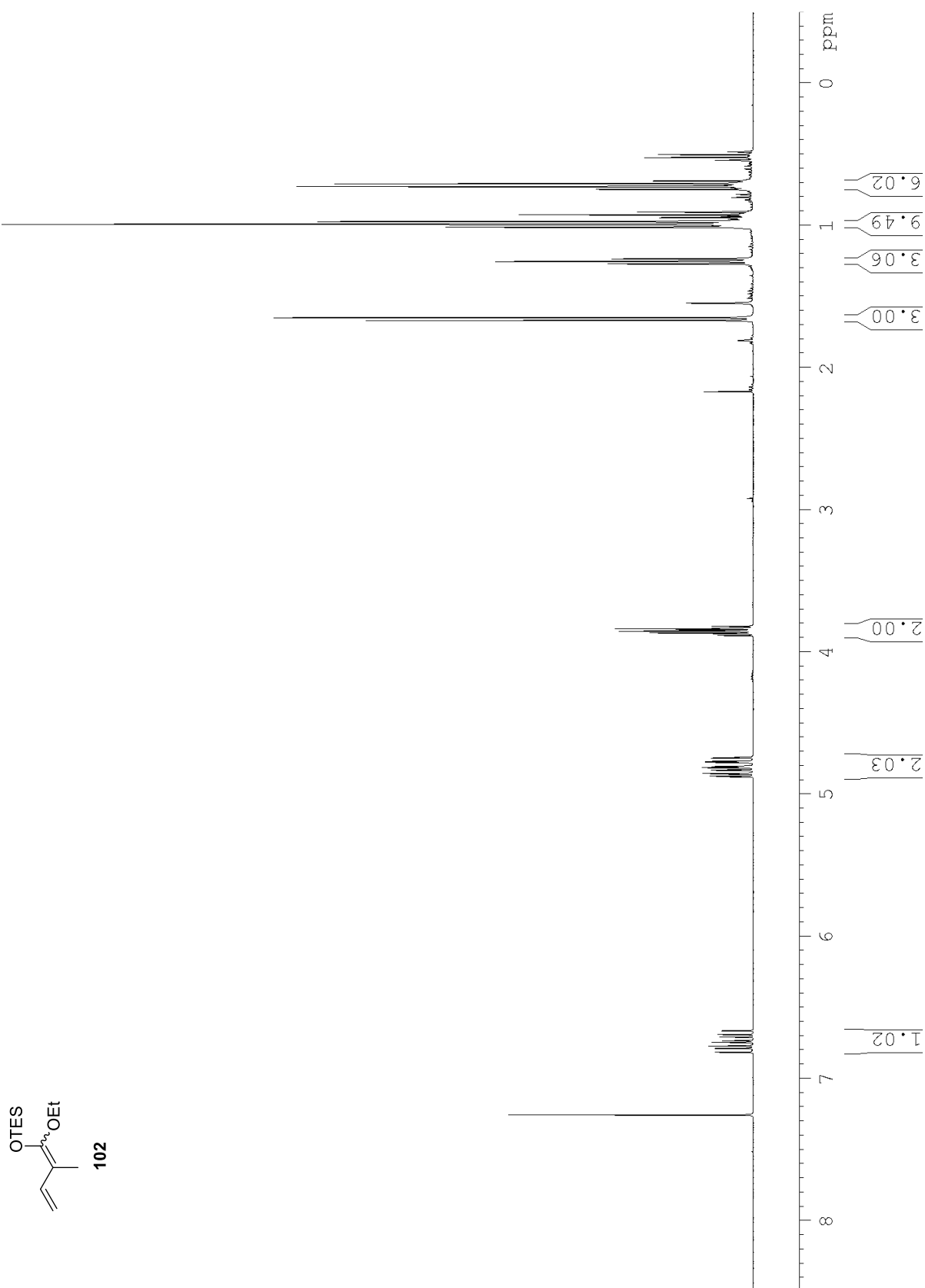


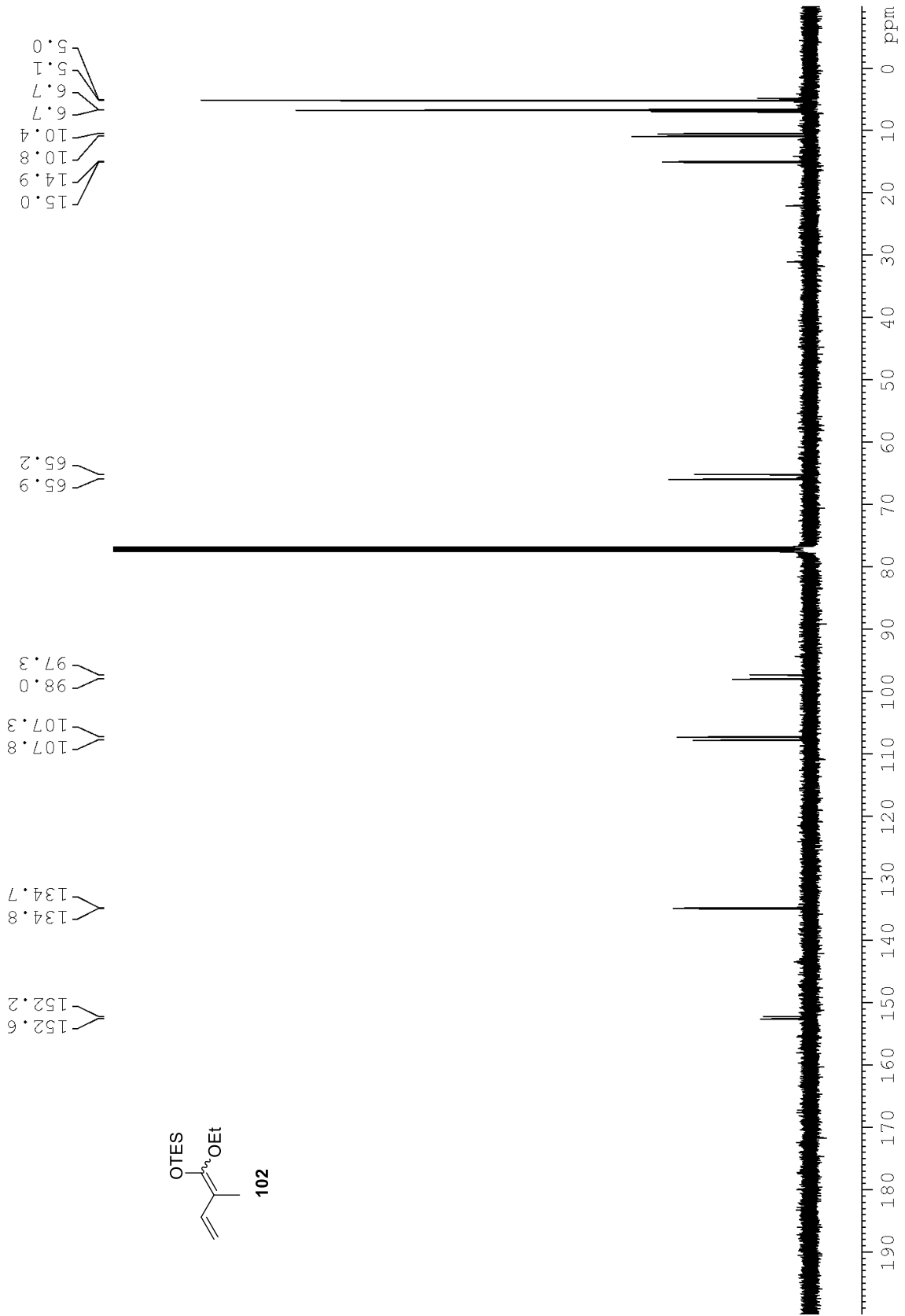


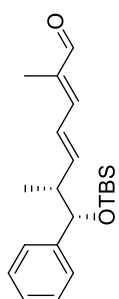




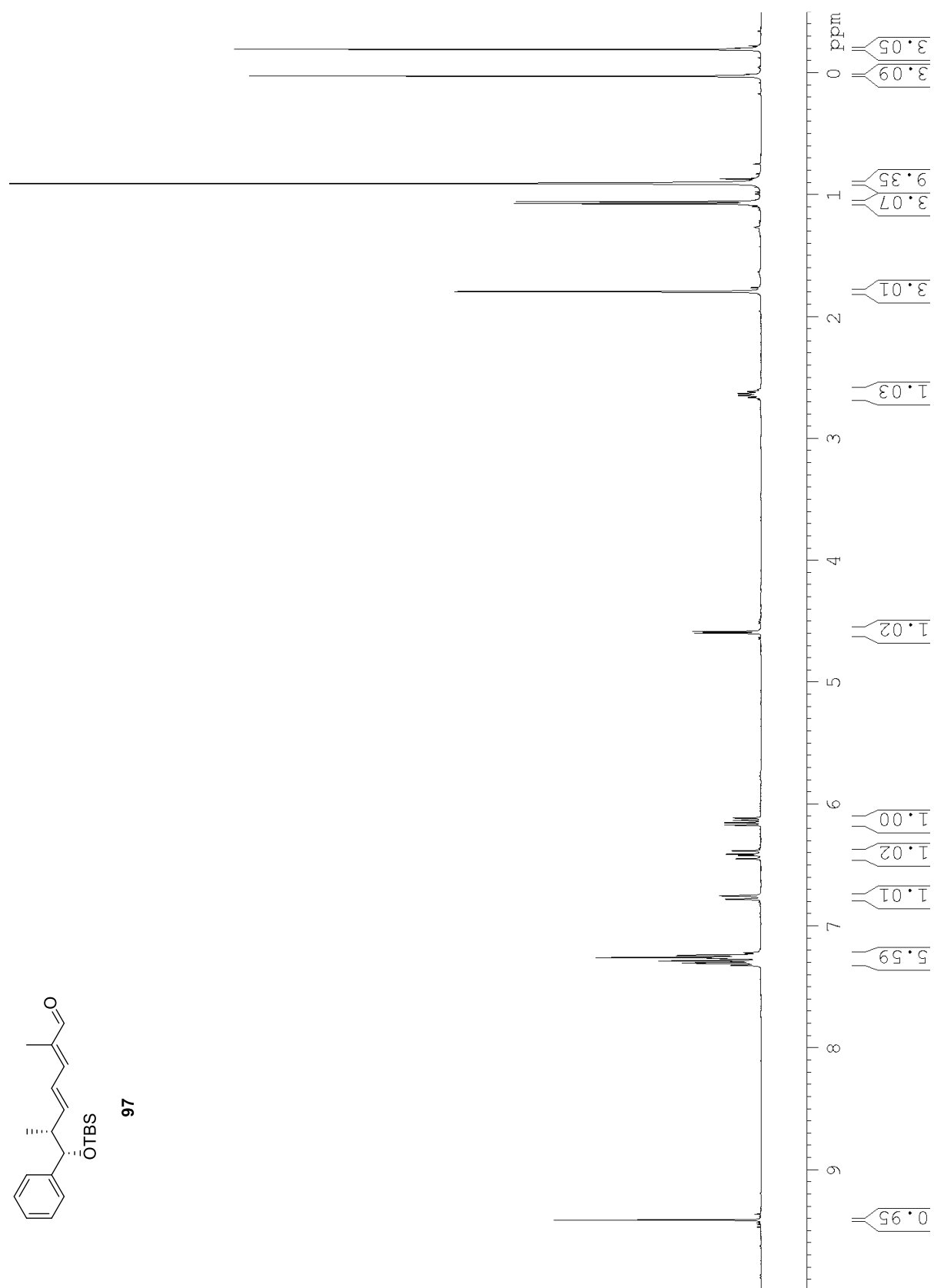


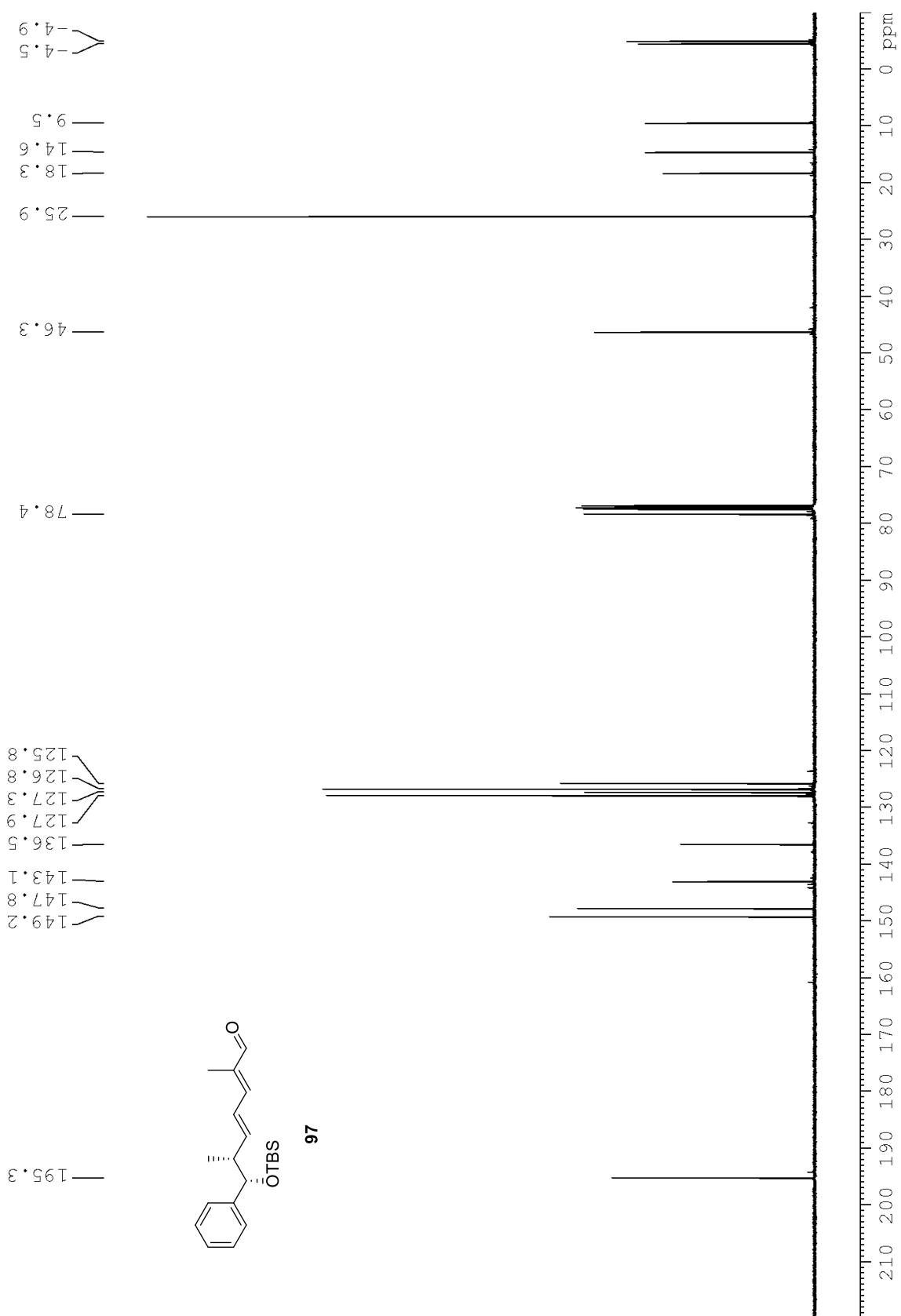


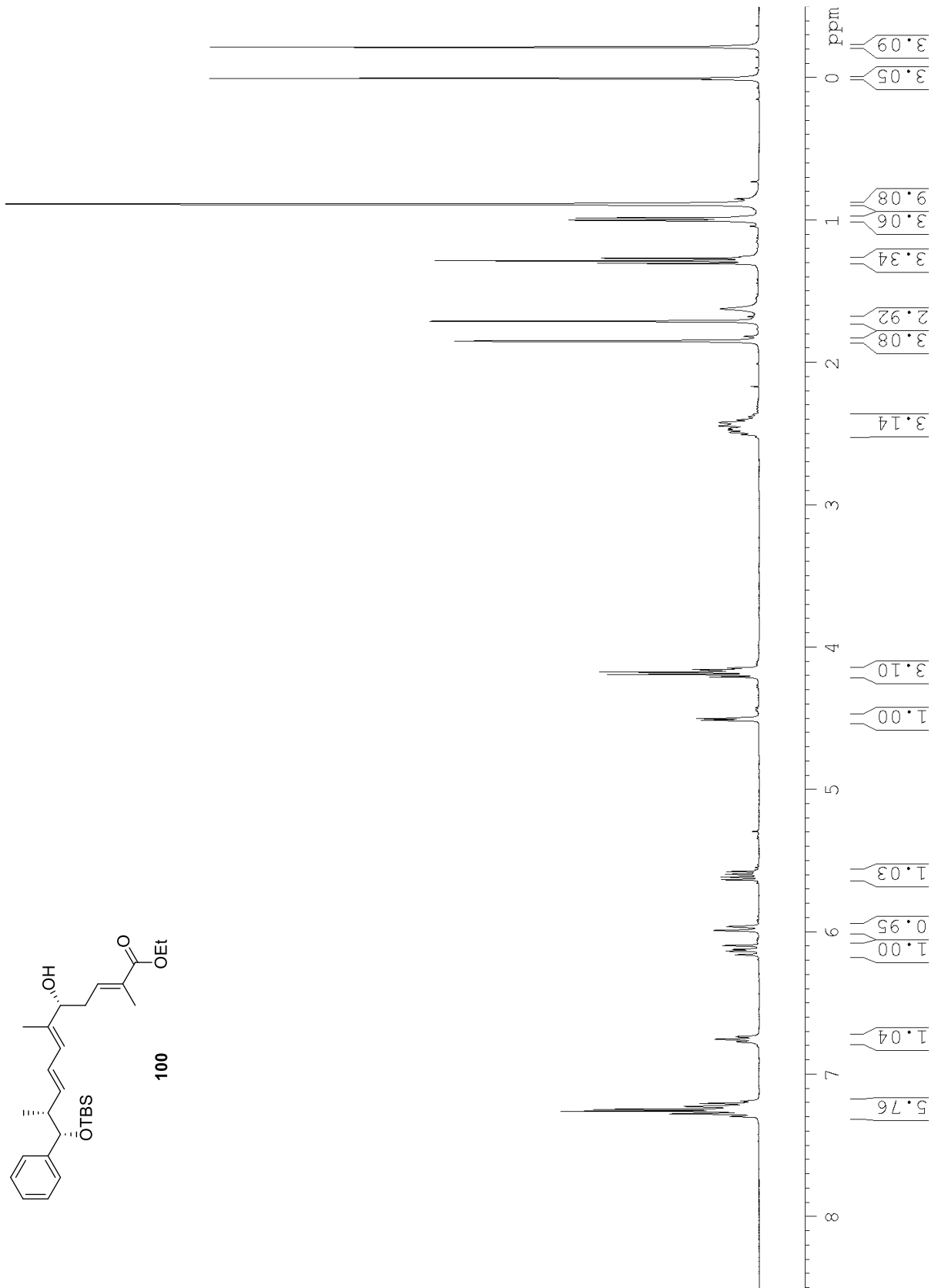
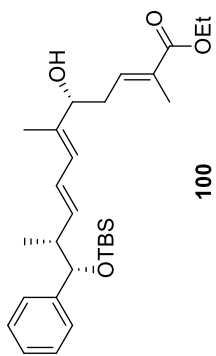


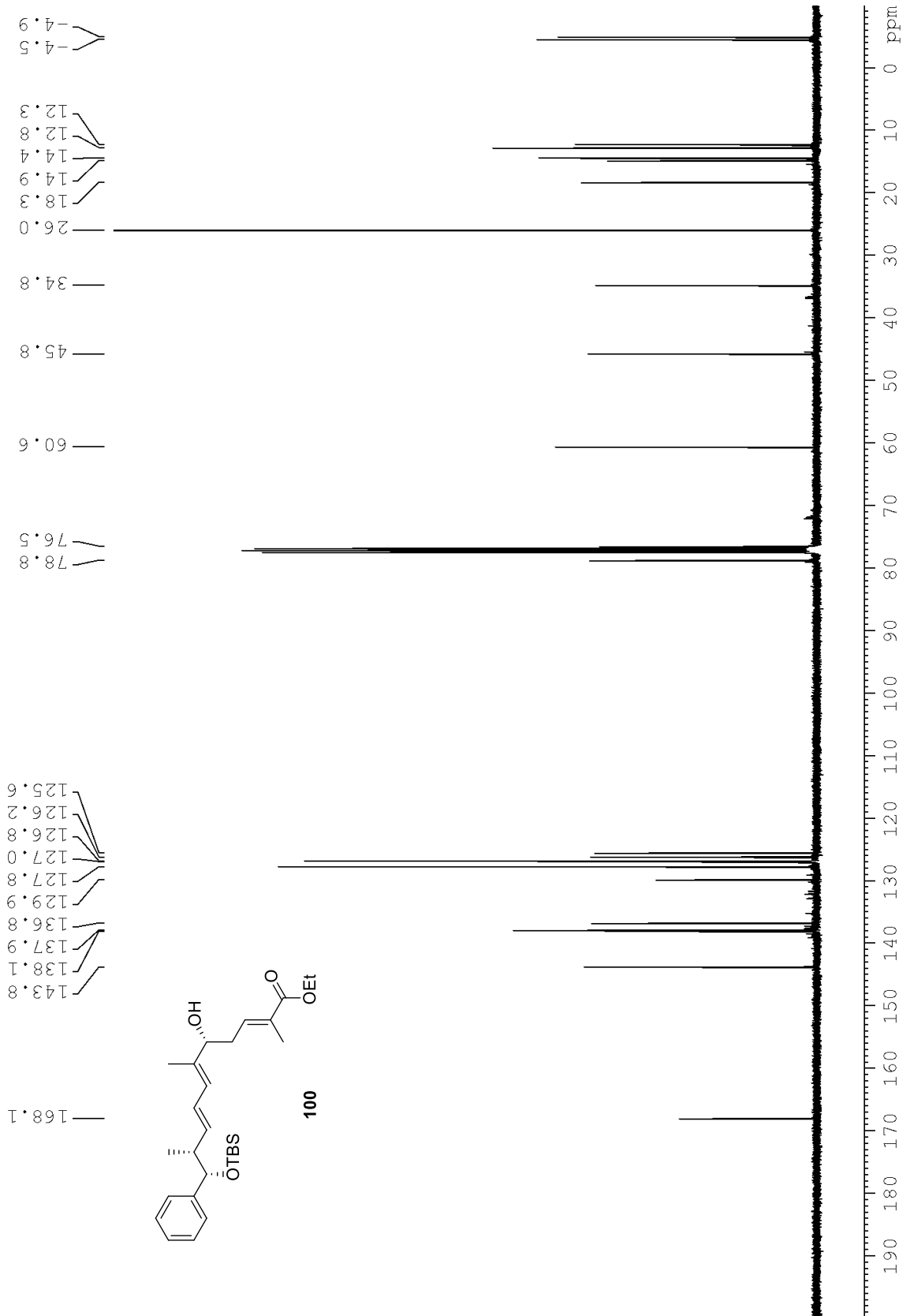


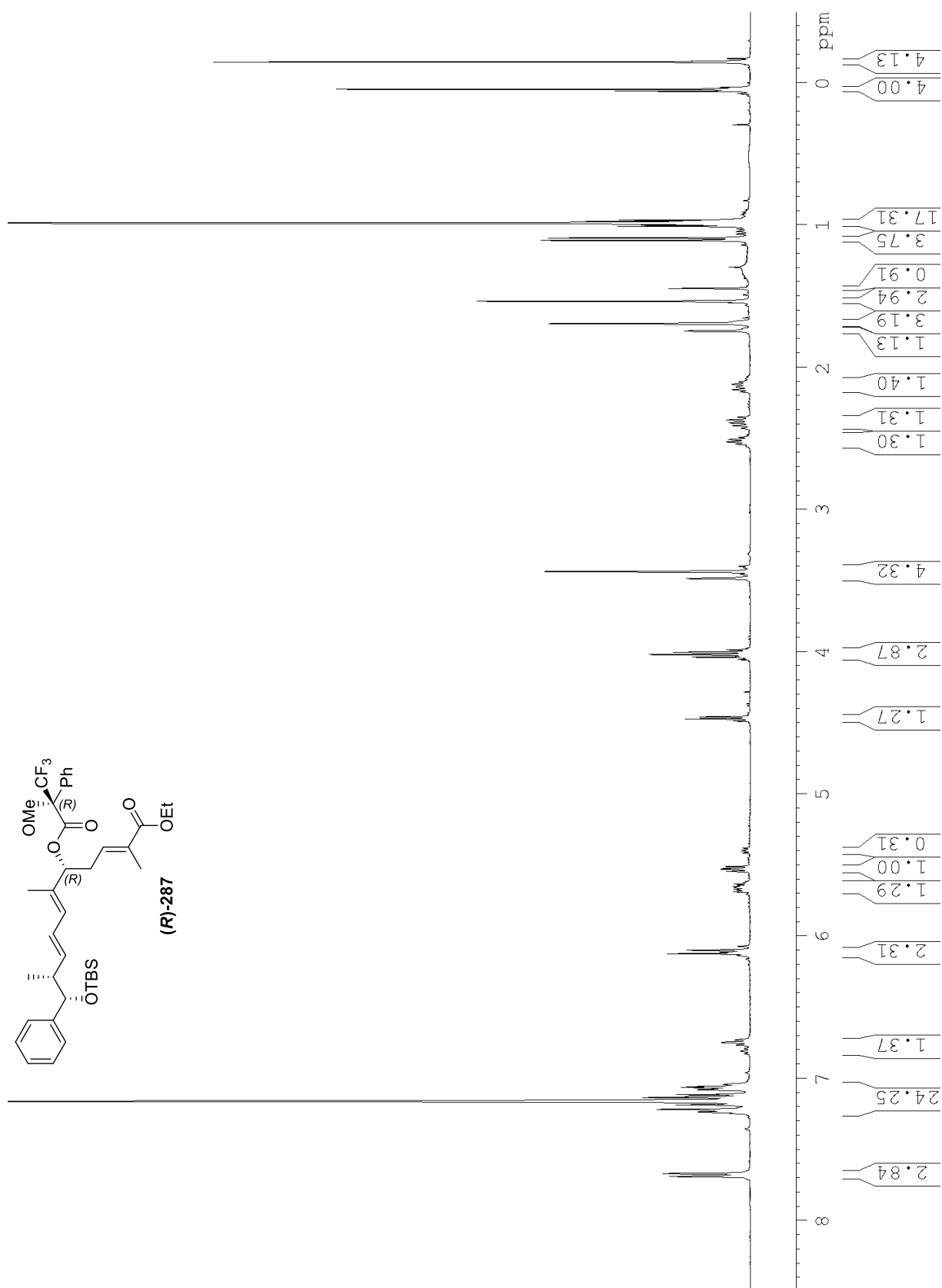
97

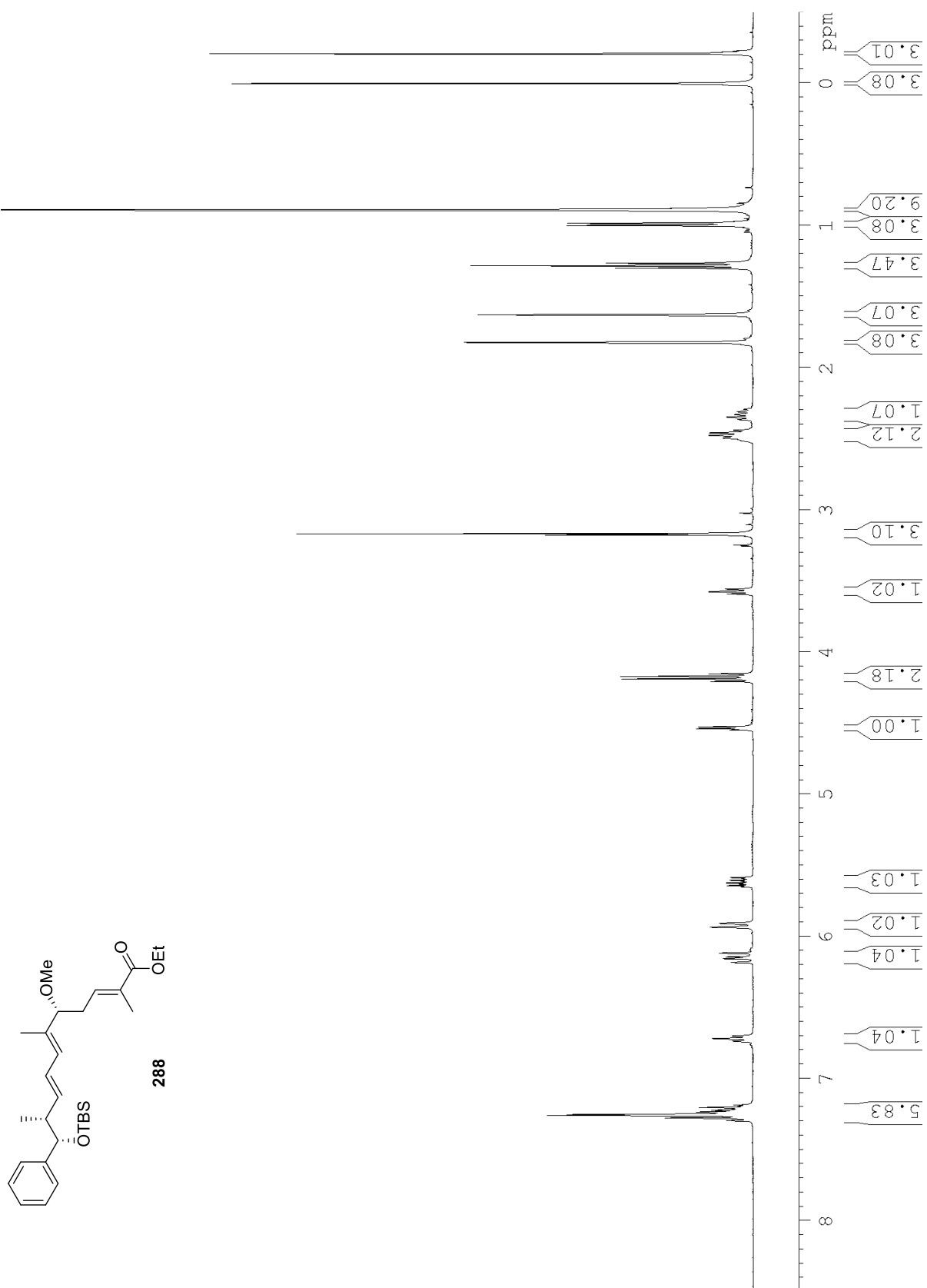


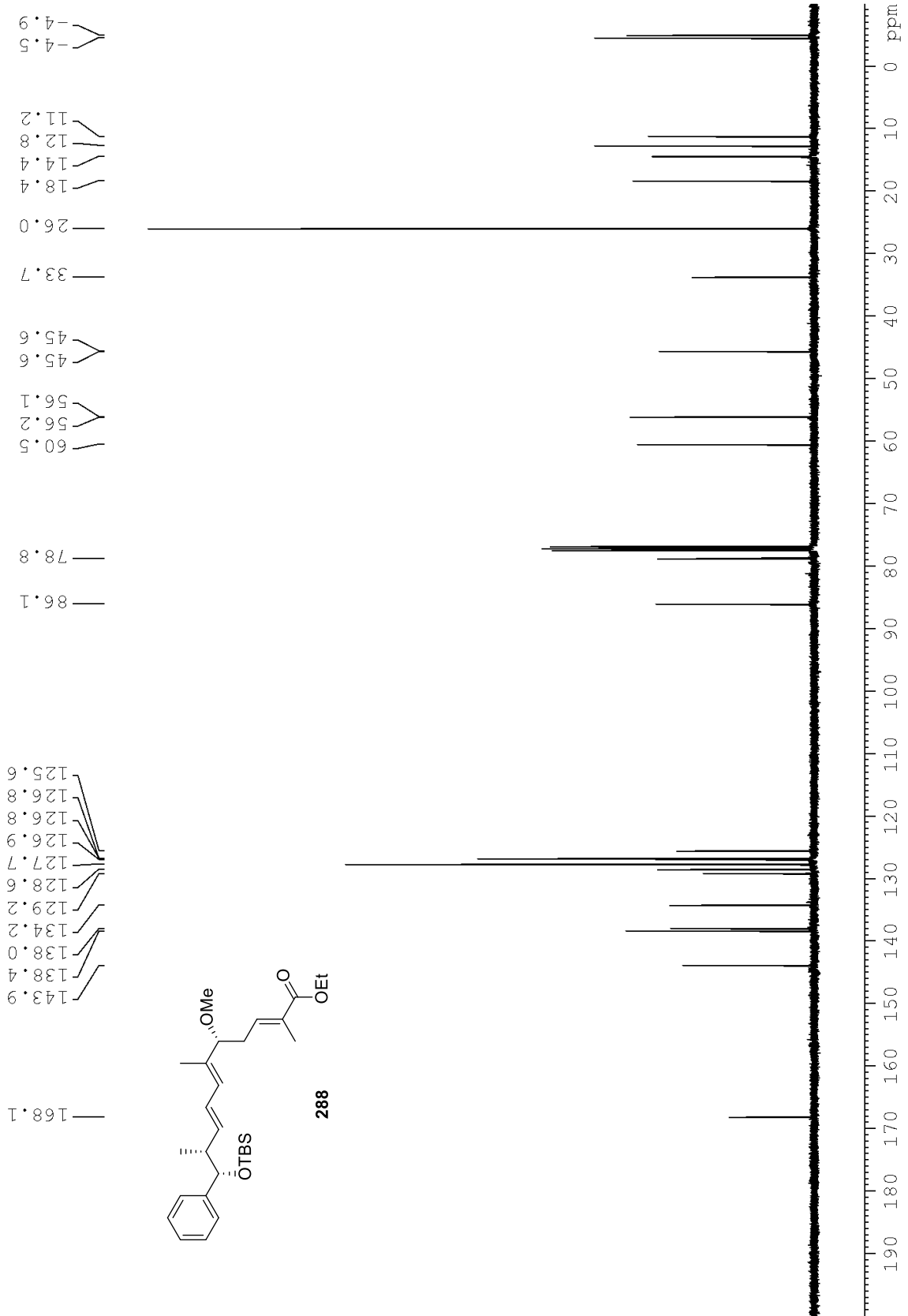


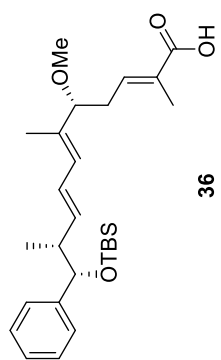




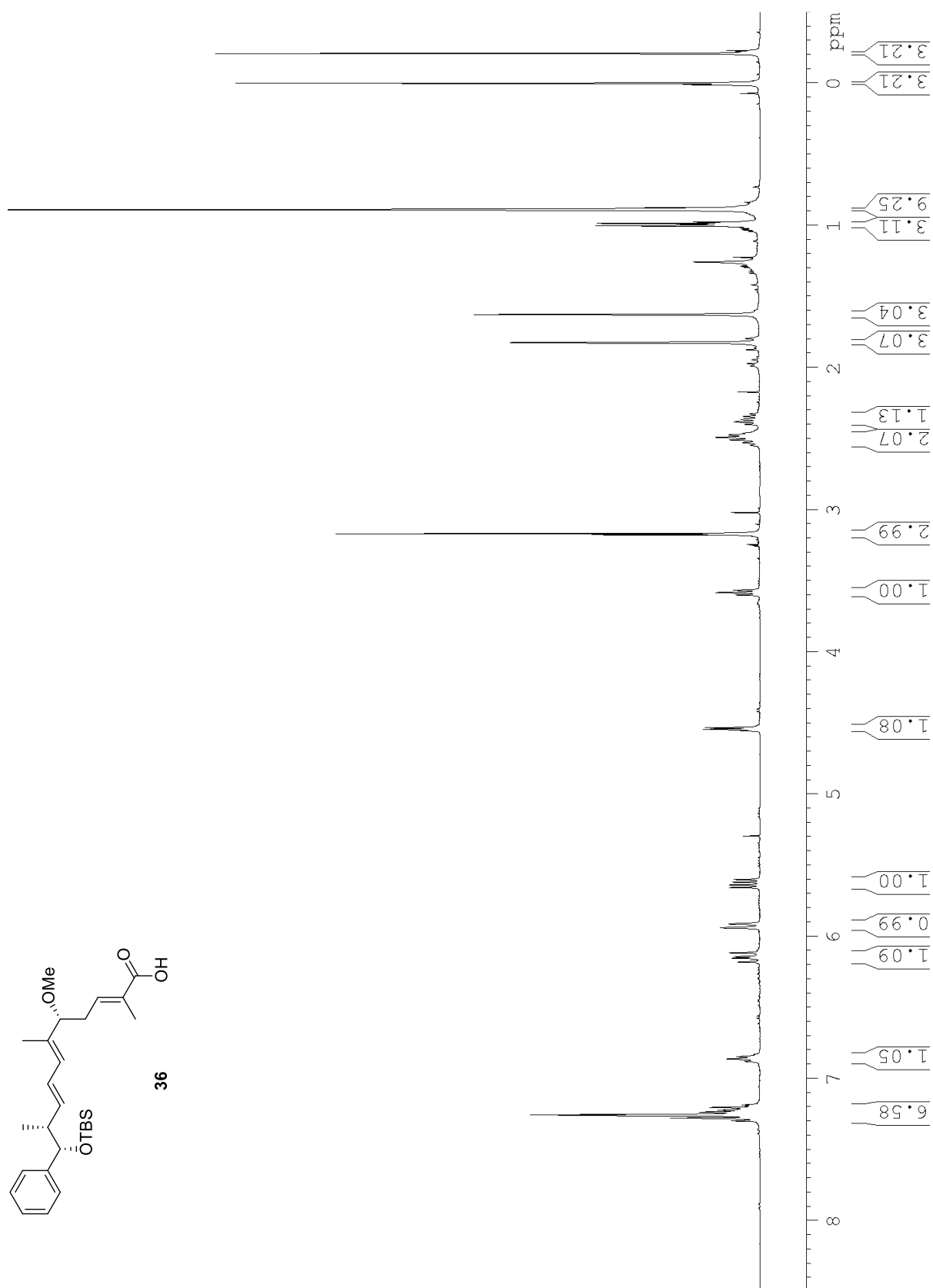


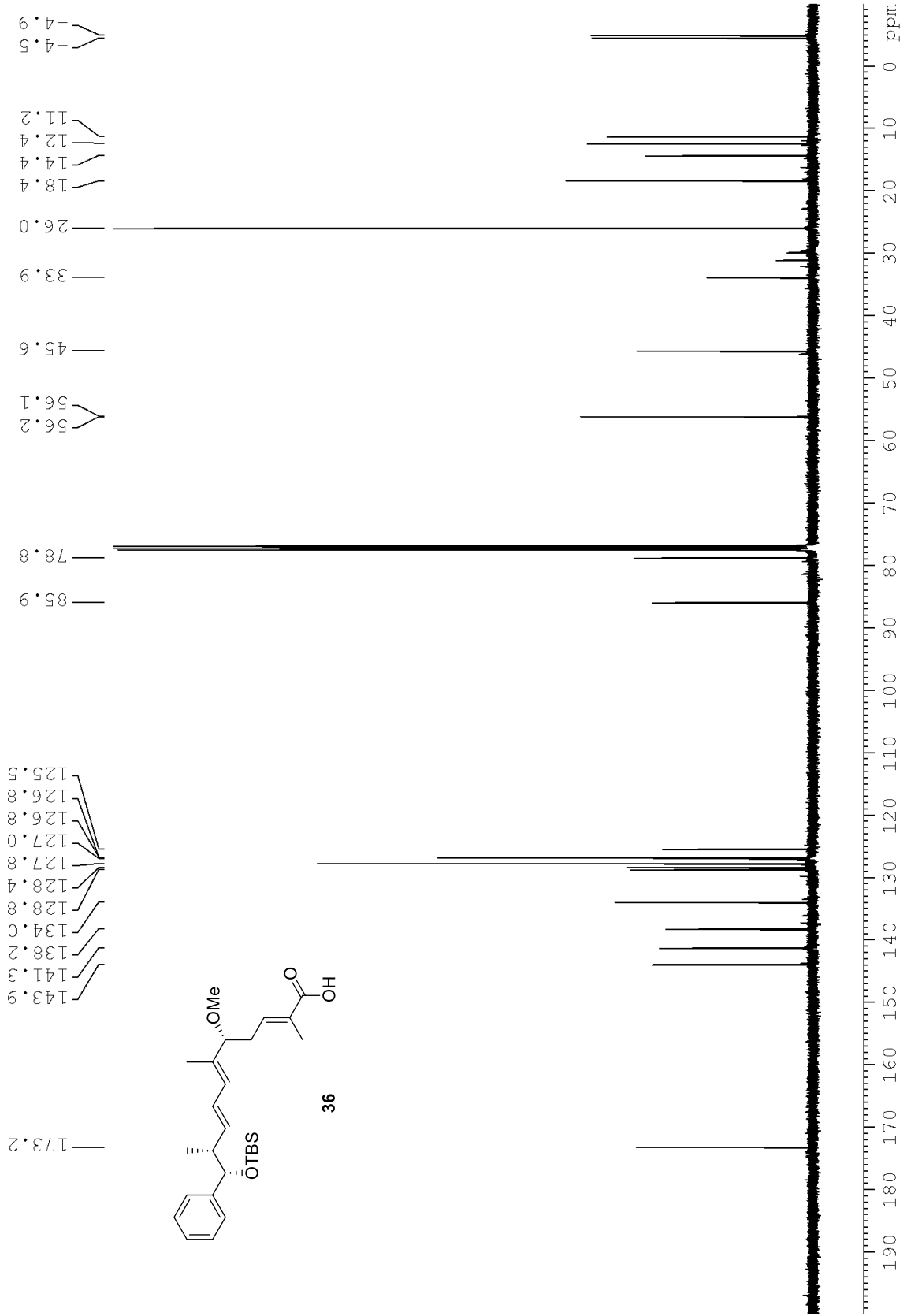


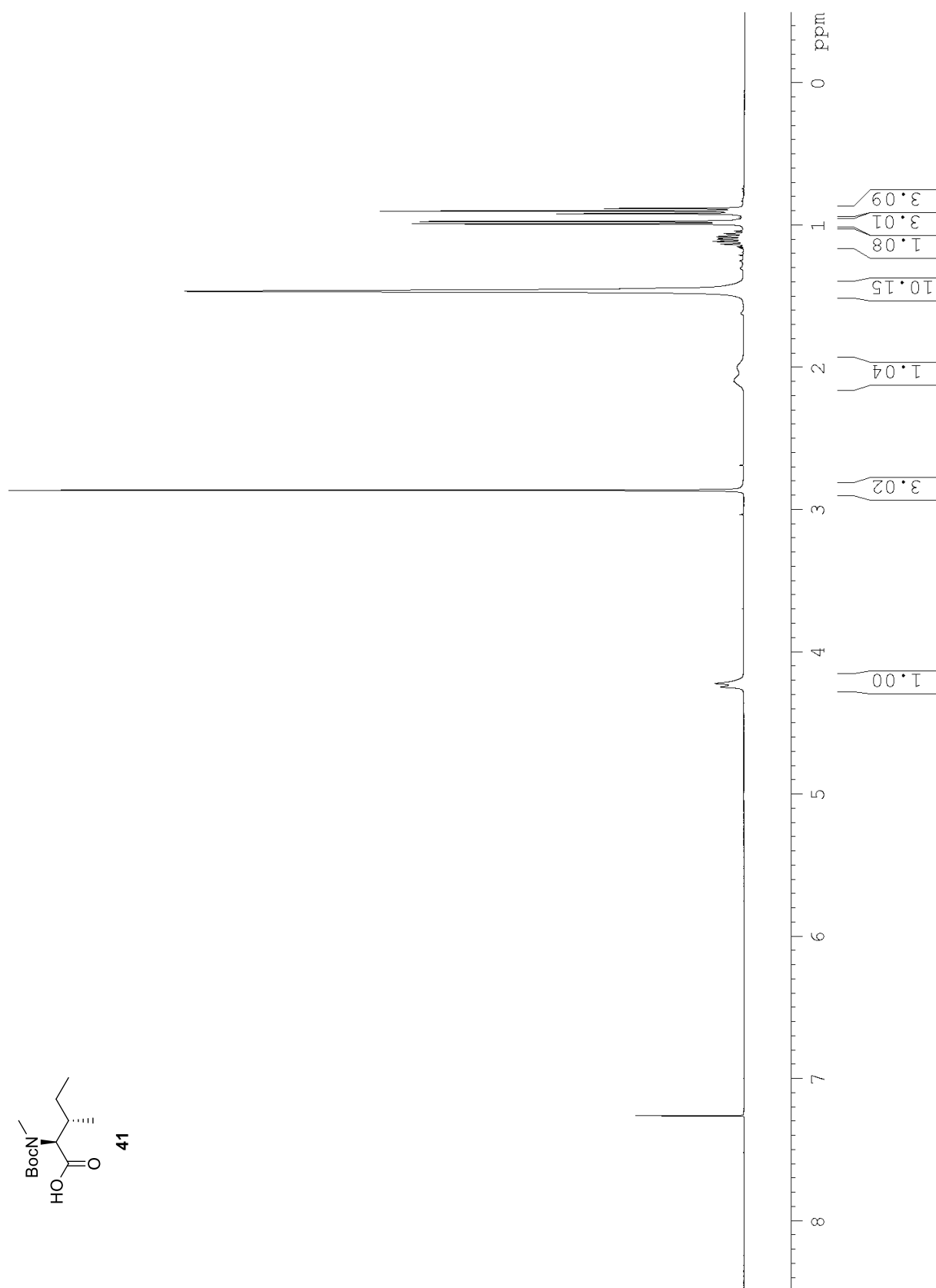


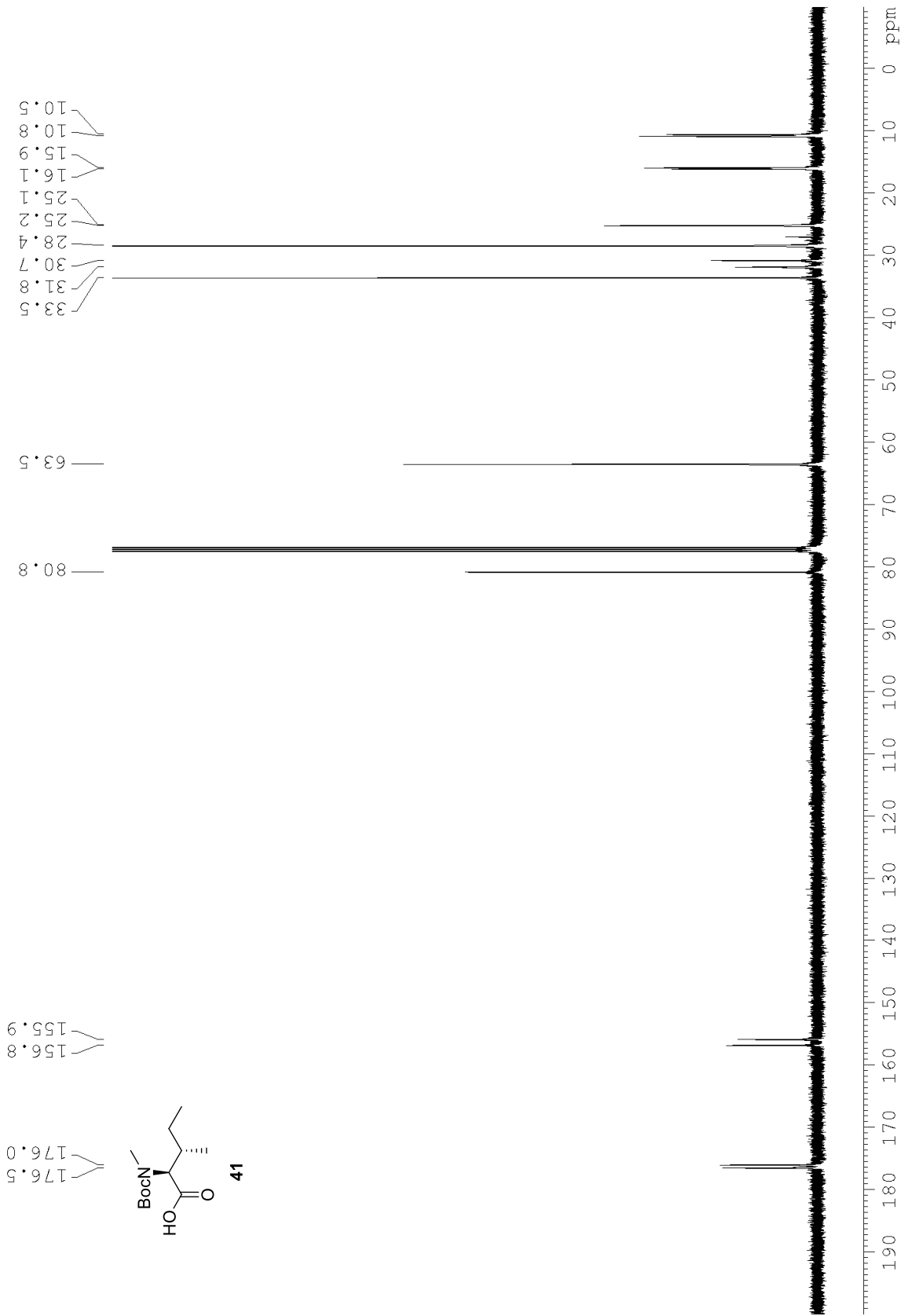


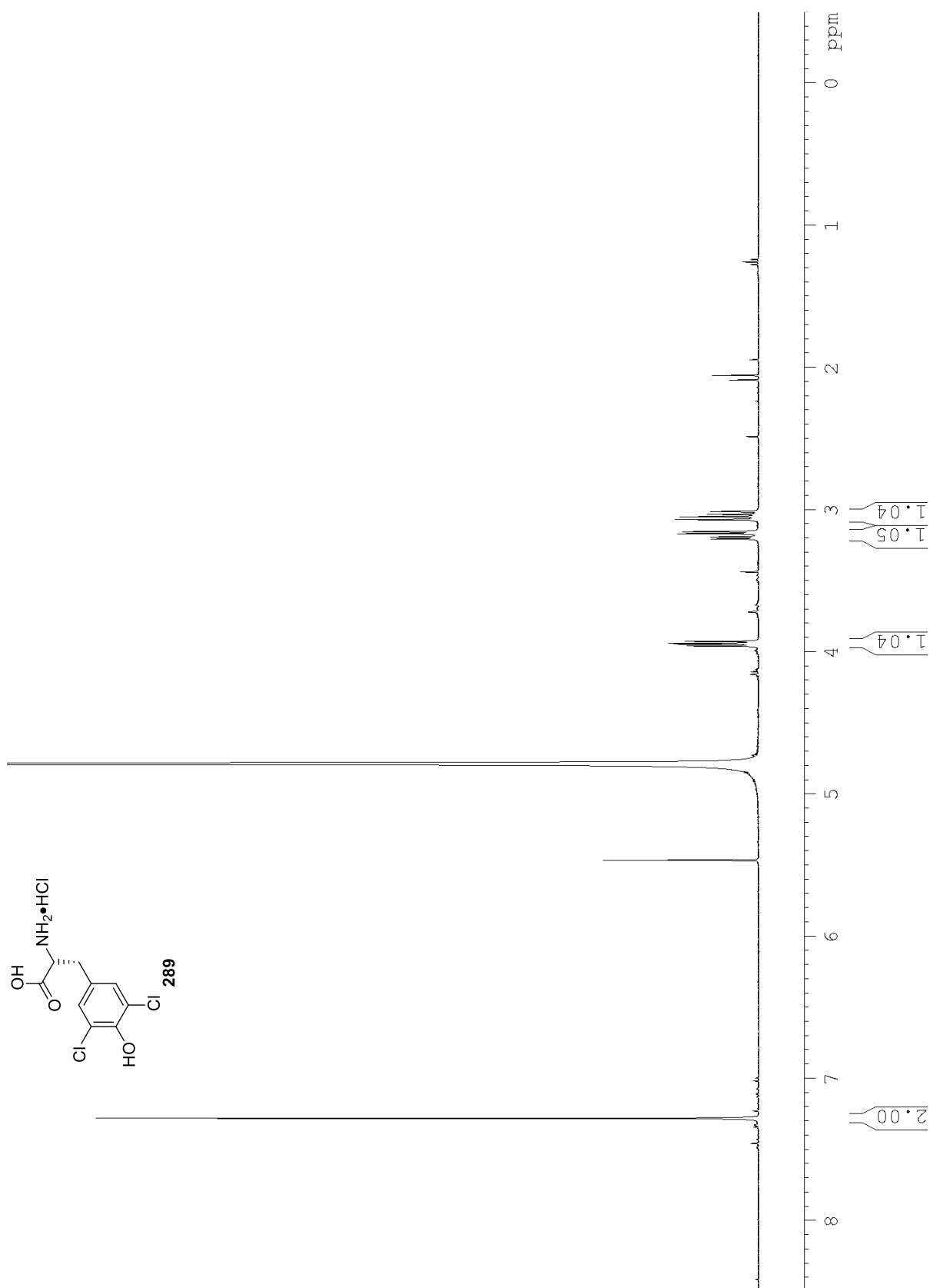
36

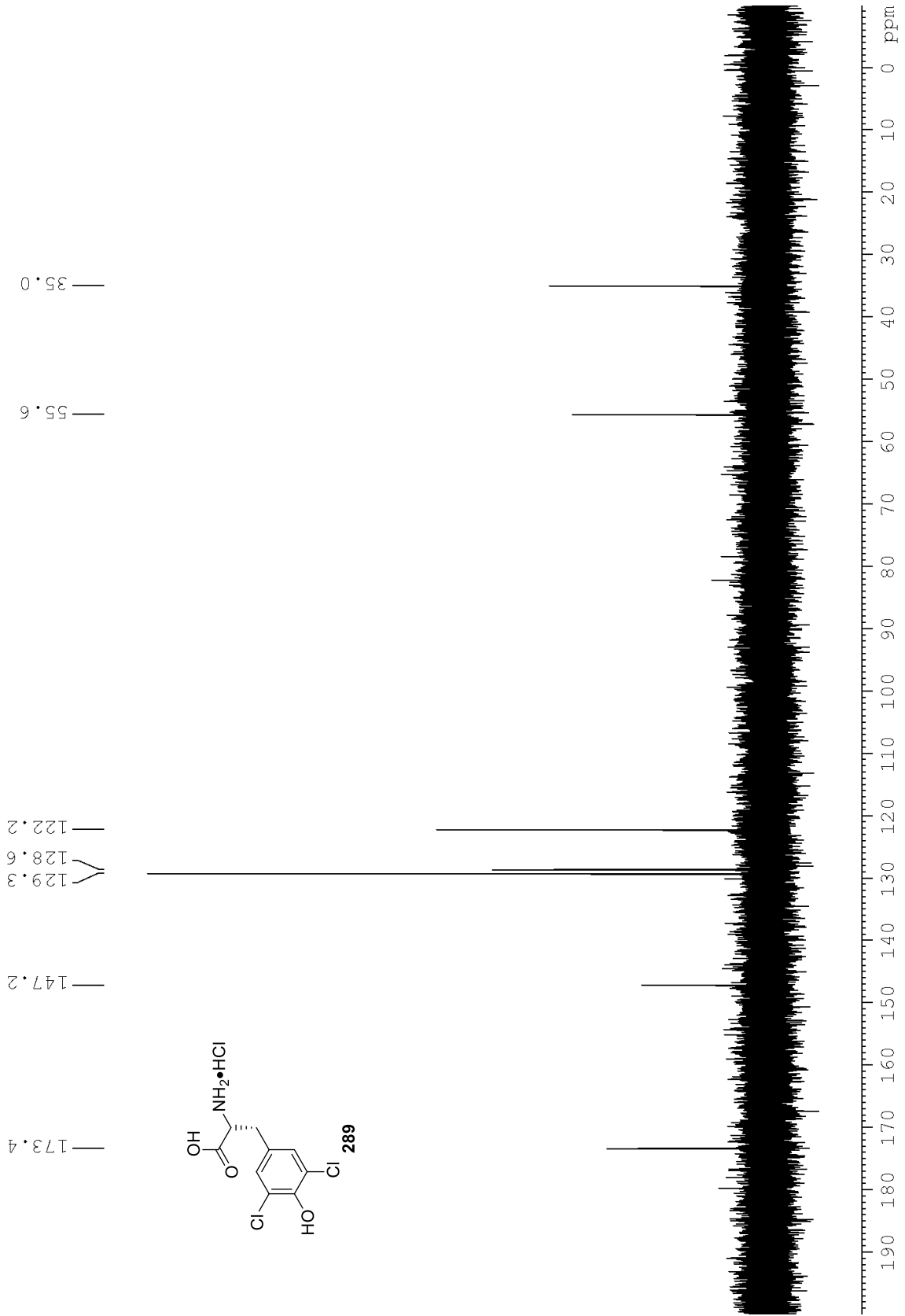


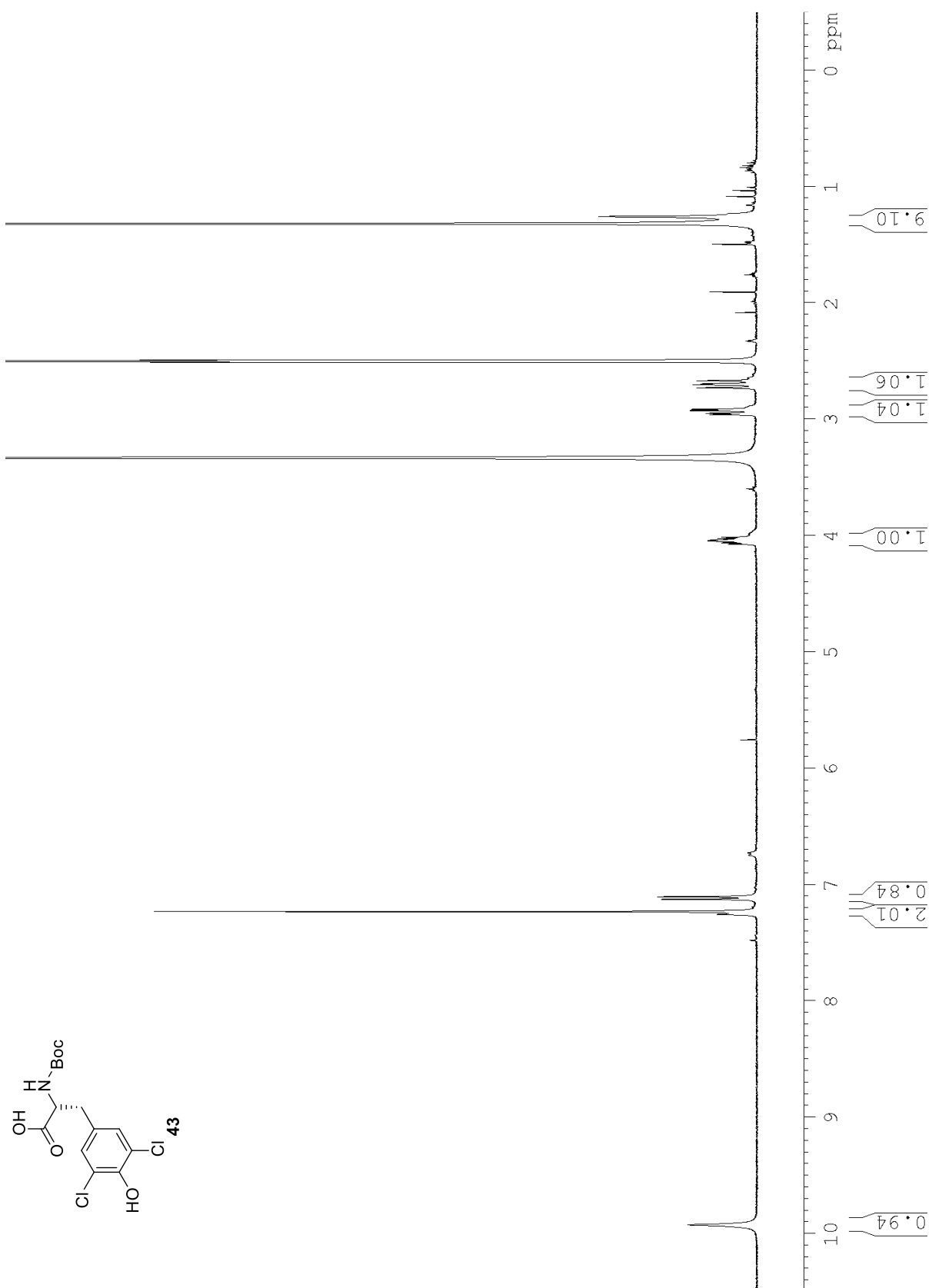


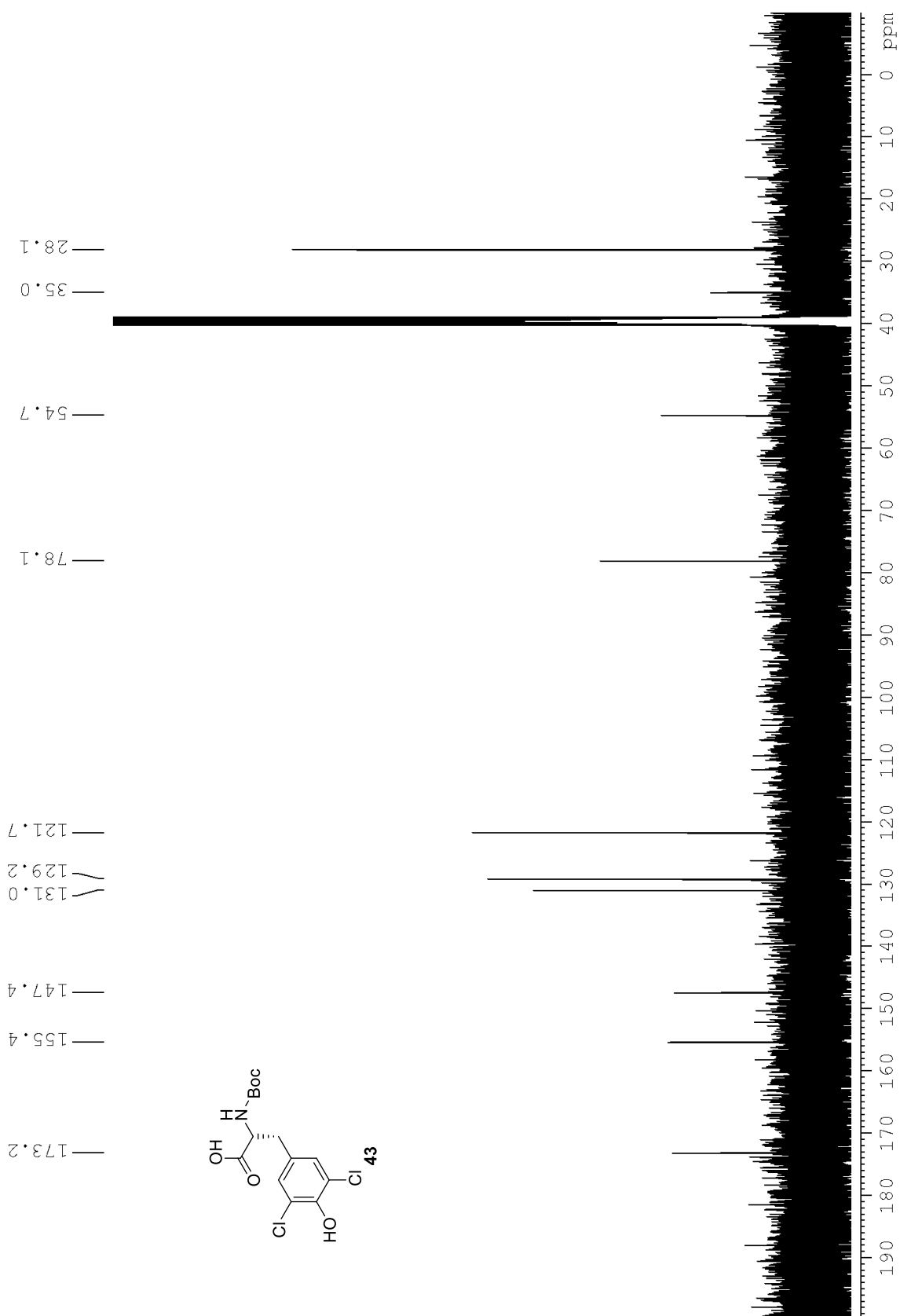


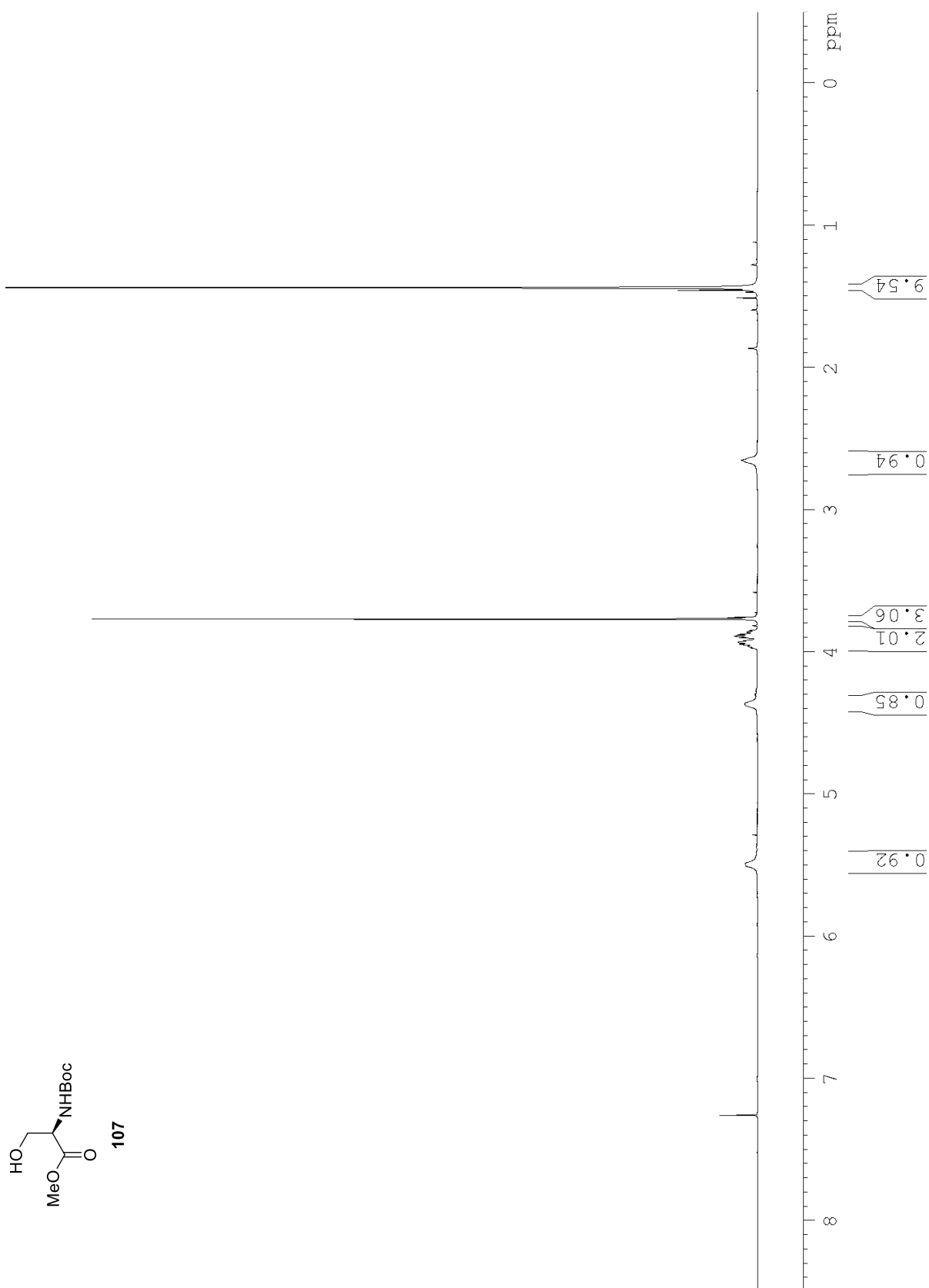


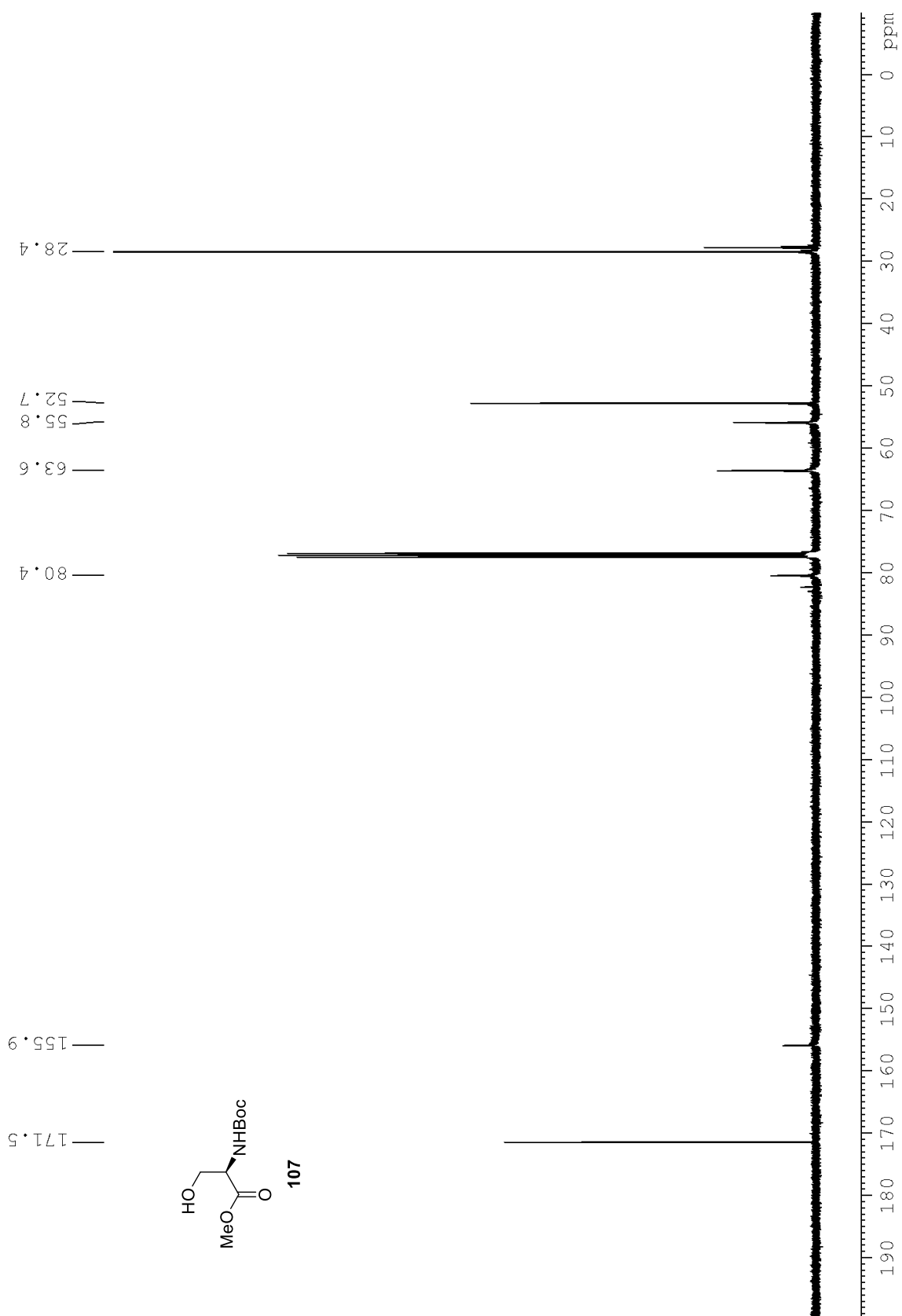


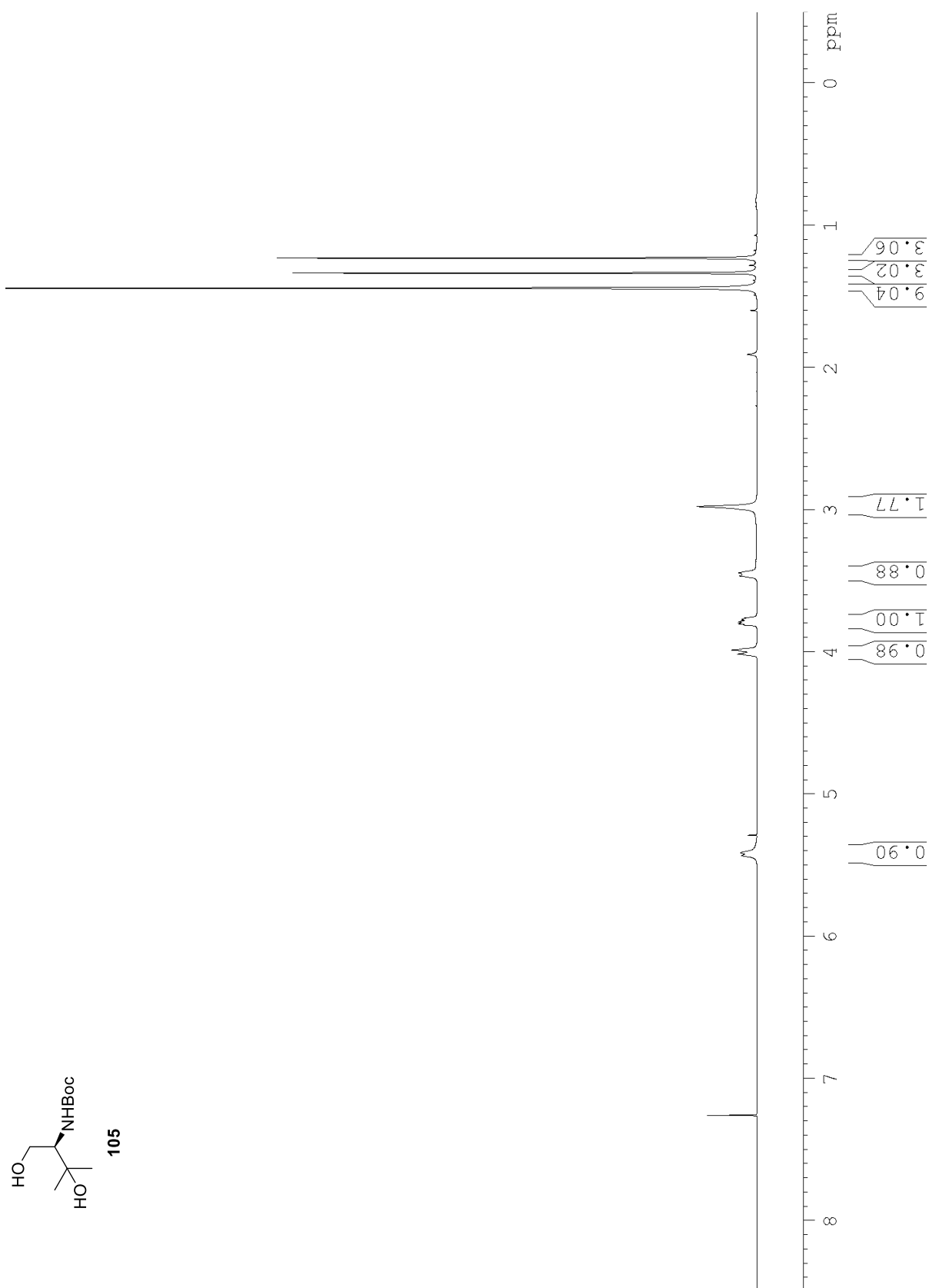


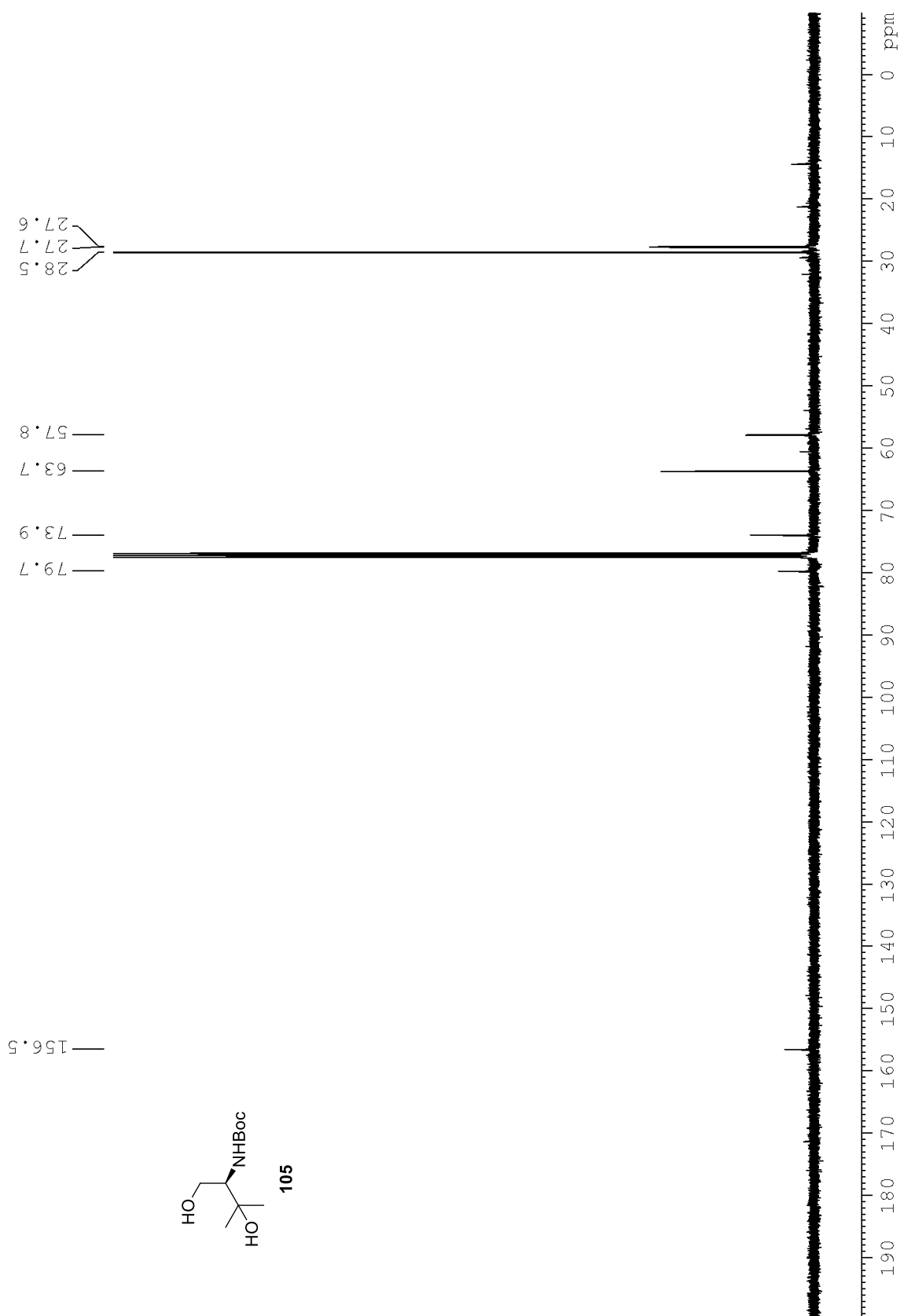


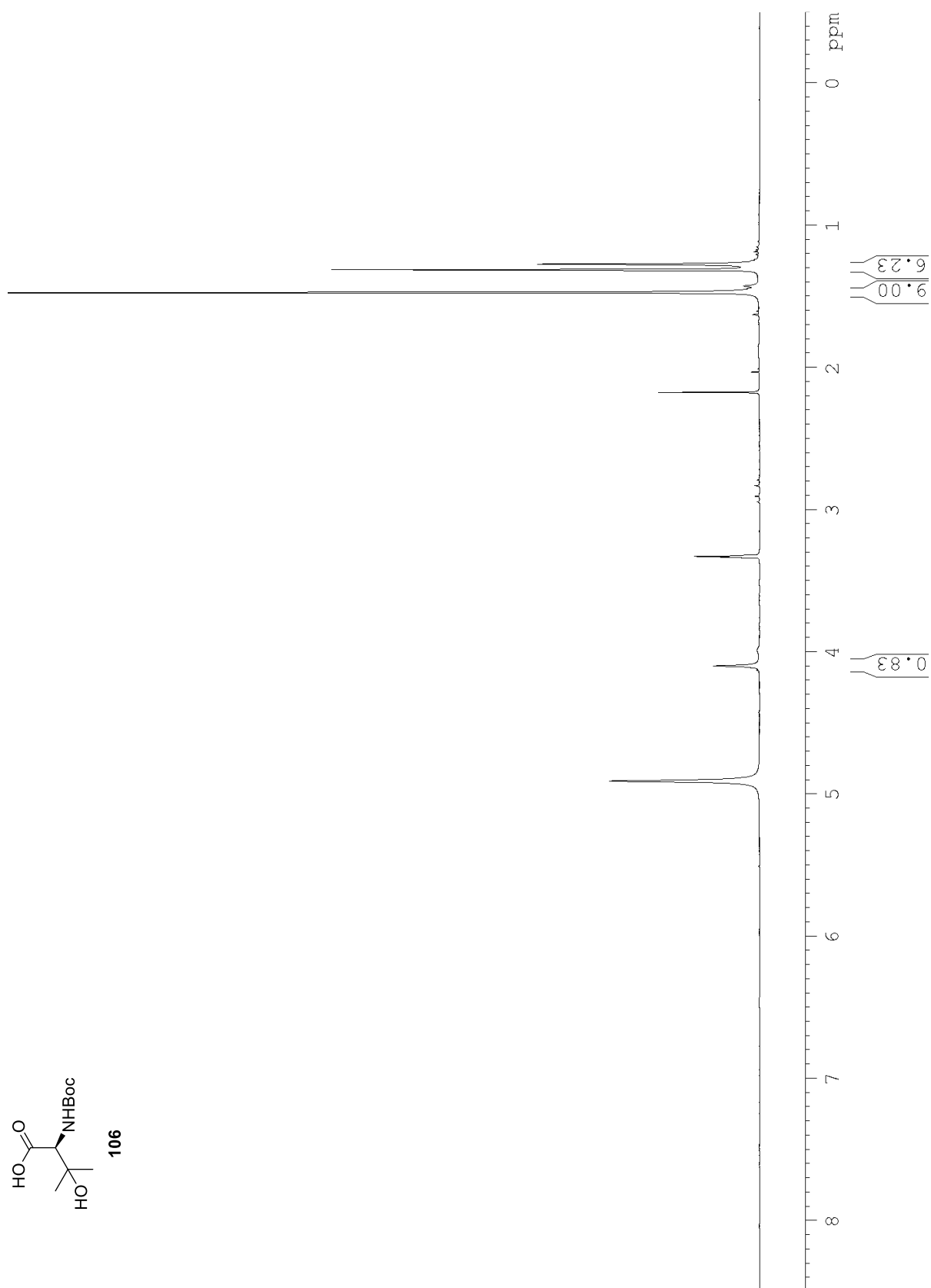
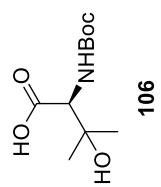


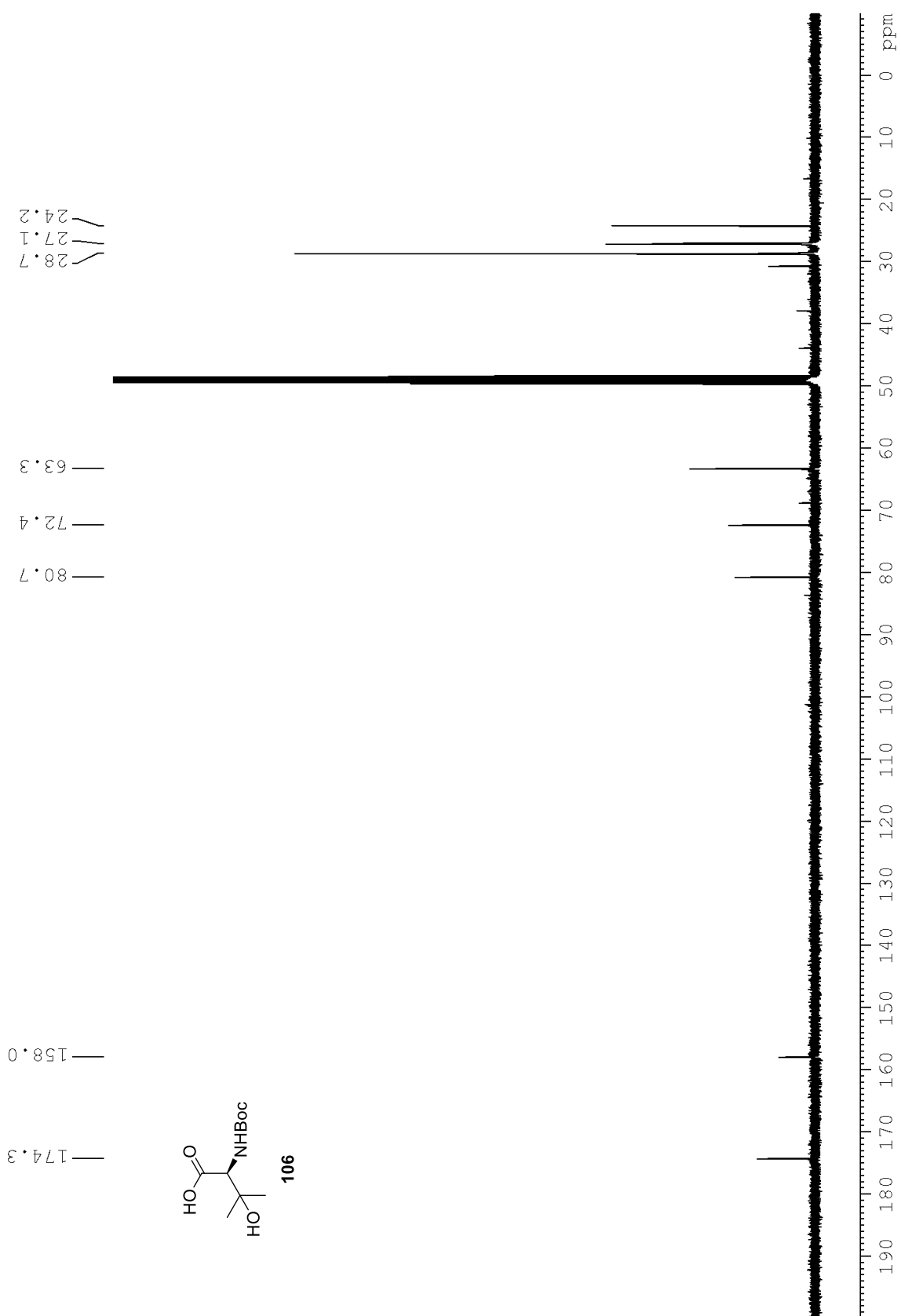


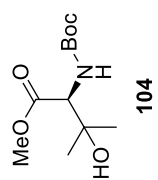




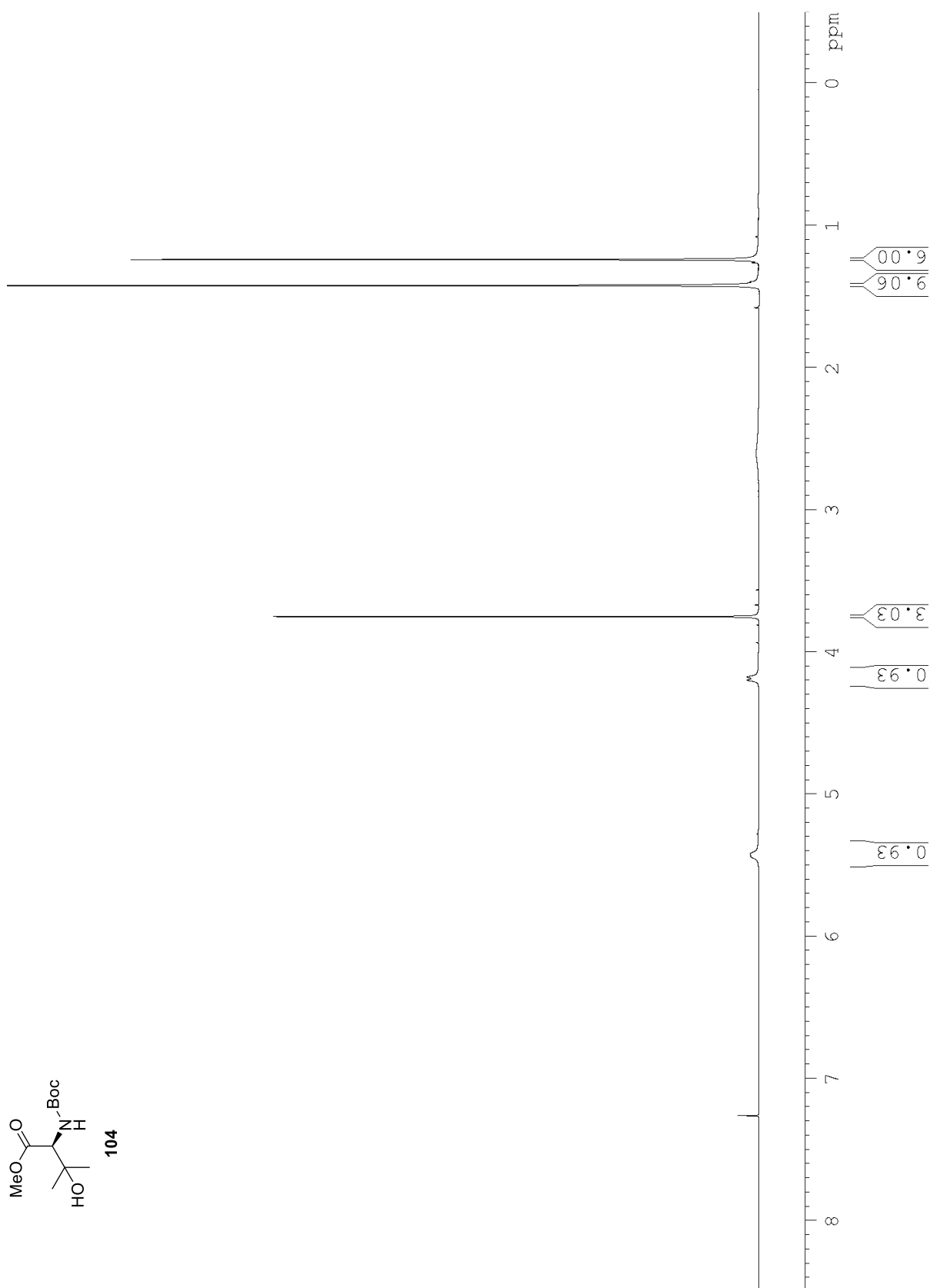


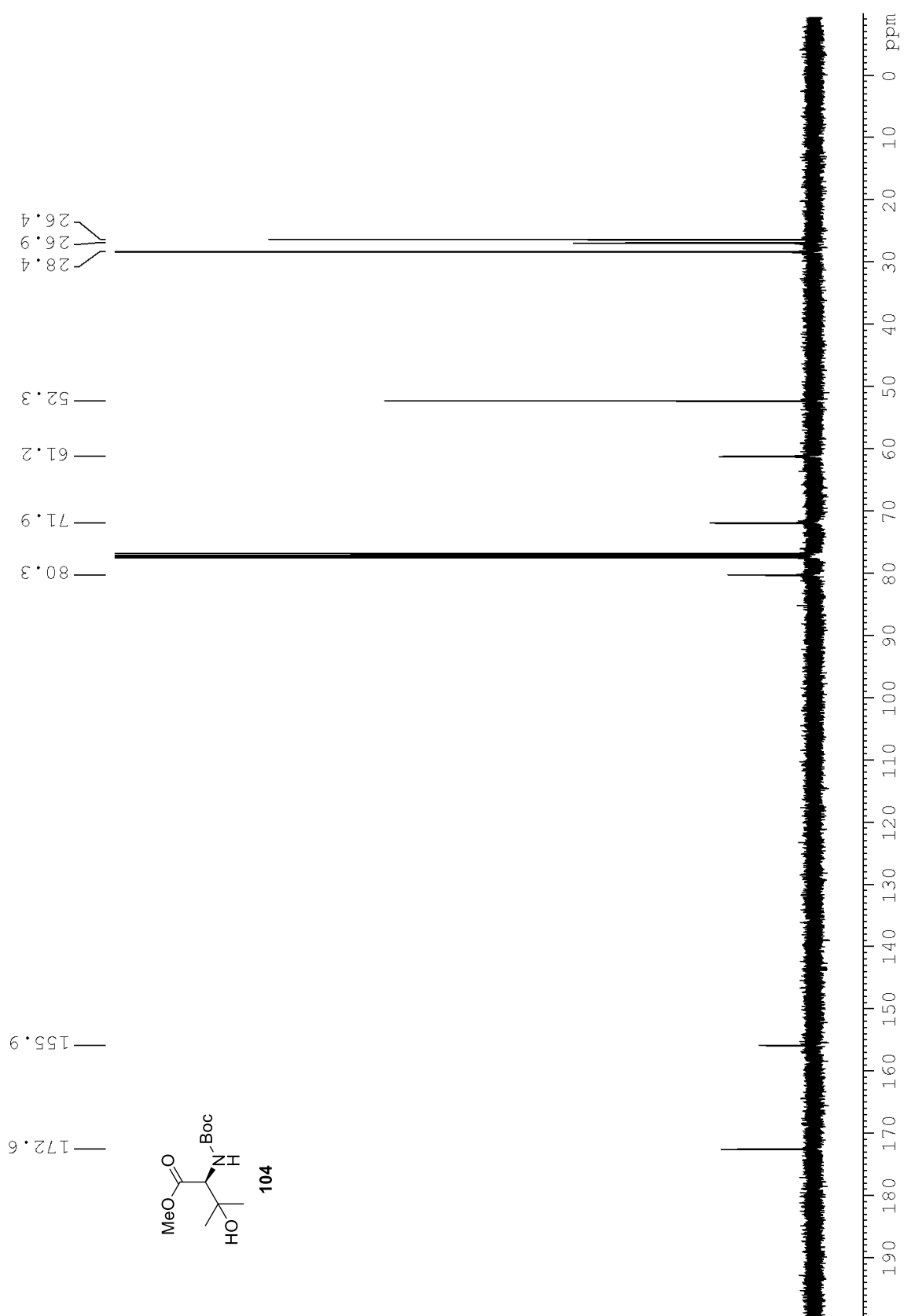


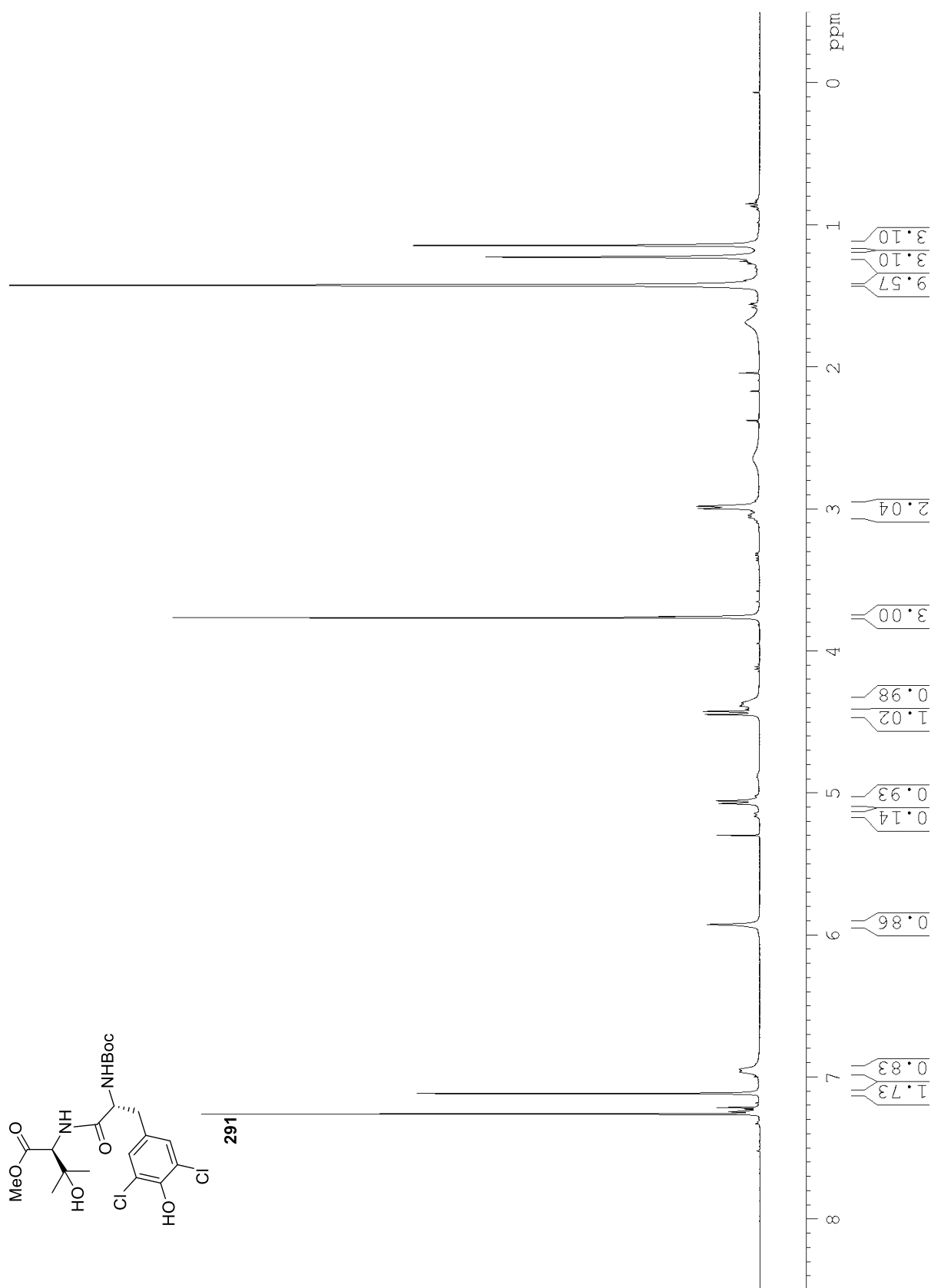


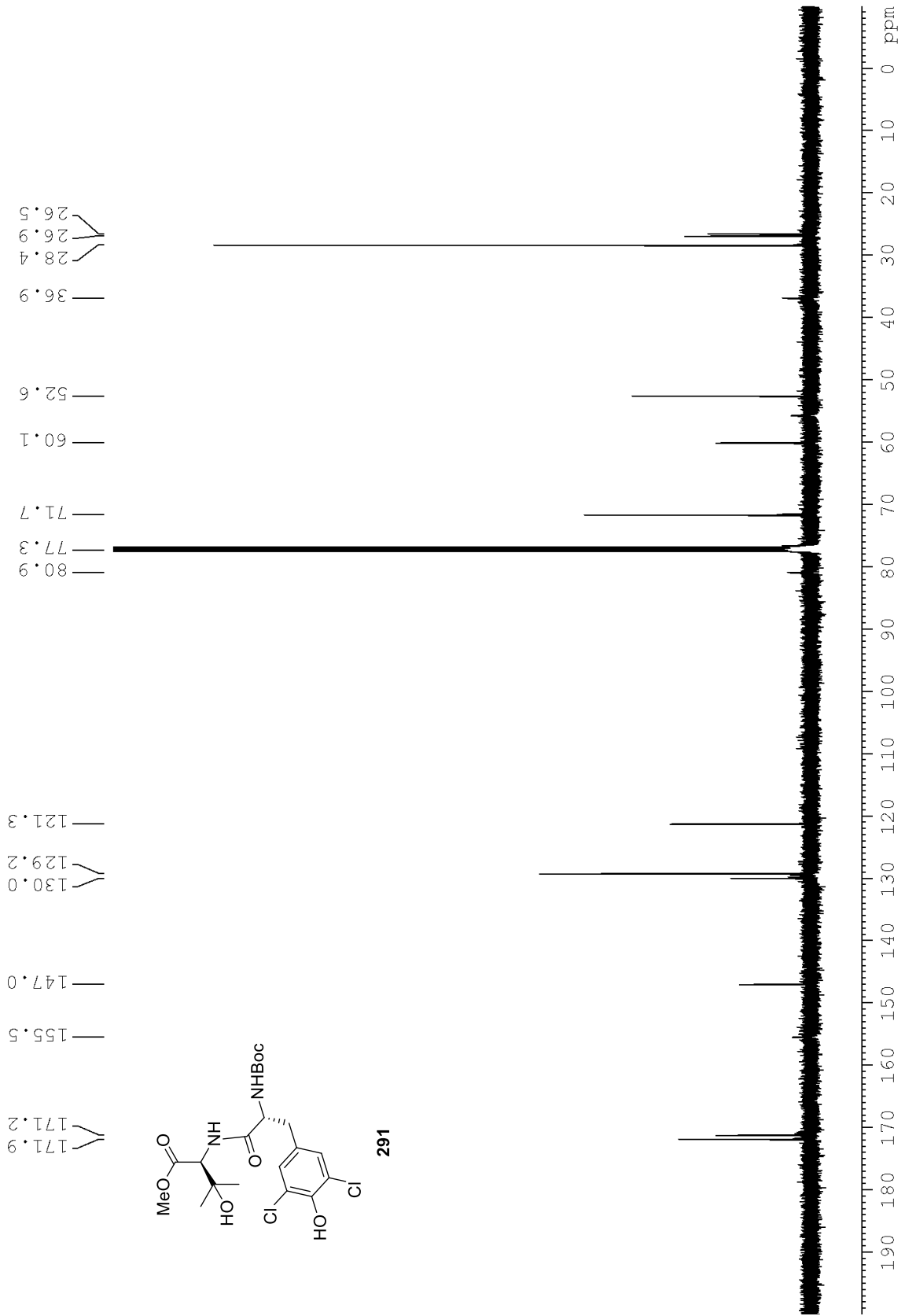


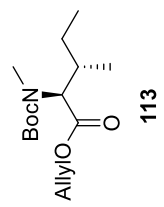
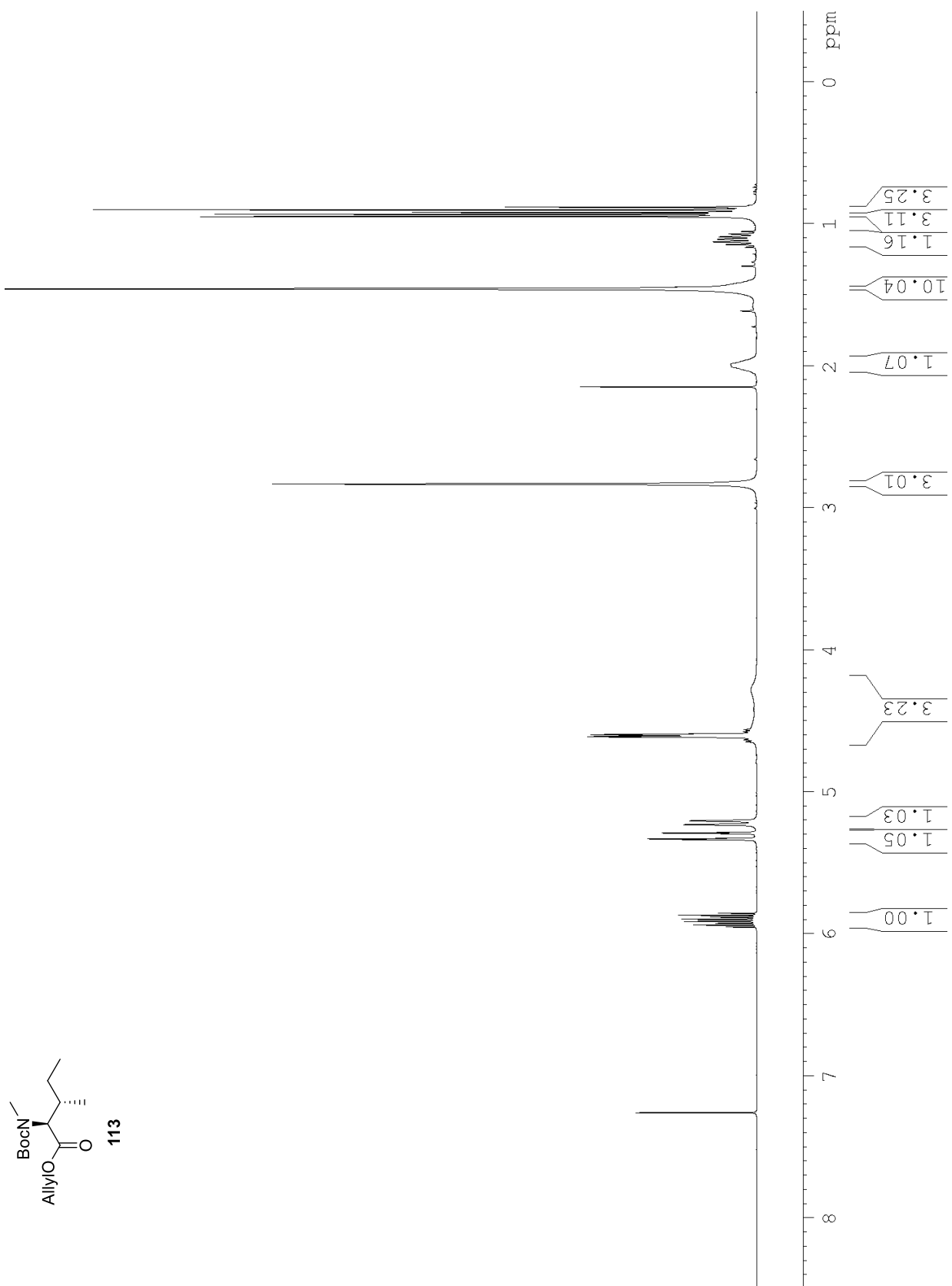
104

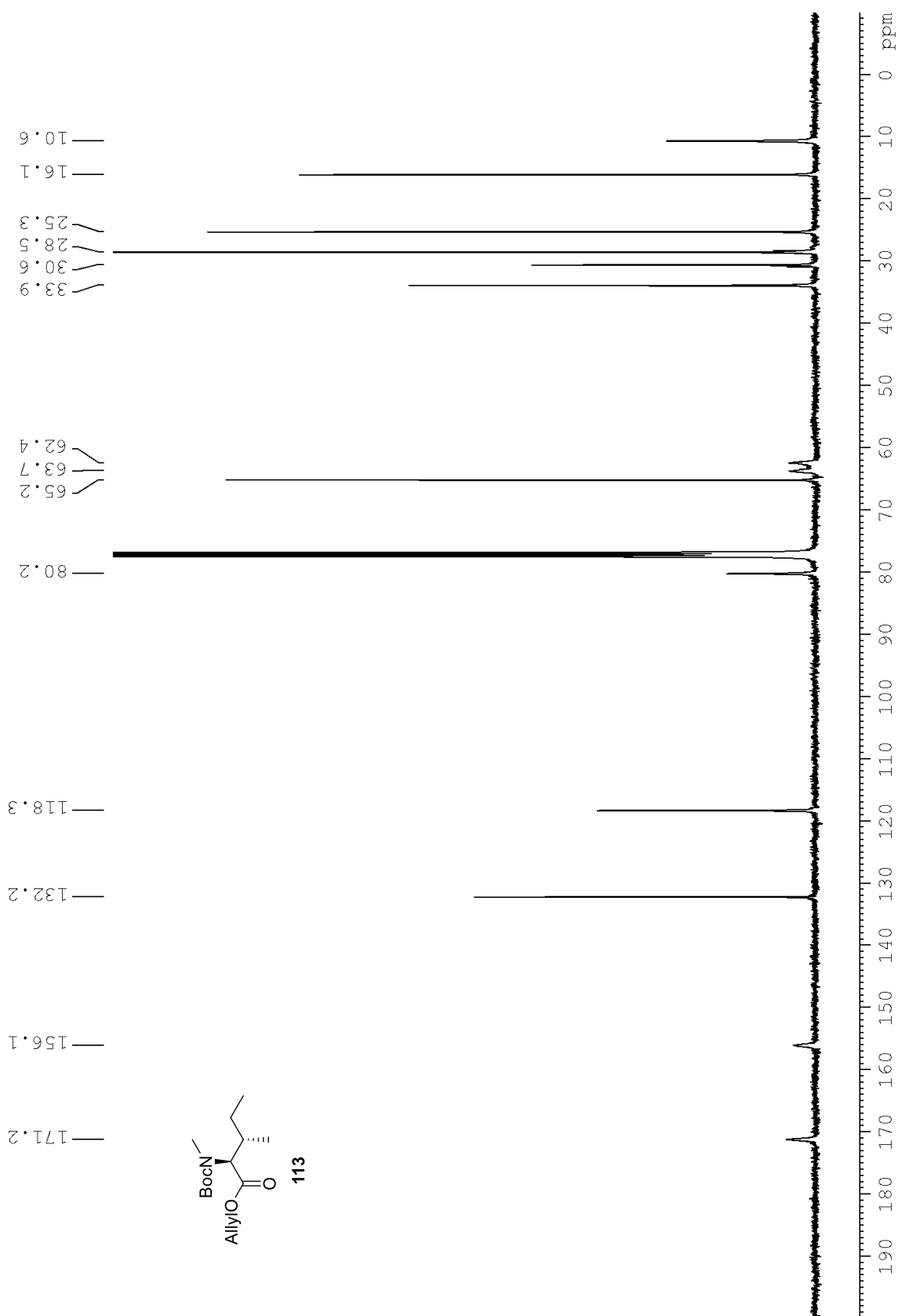


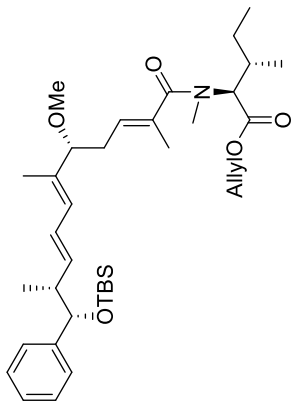




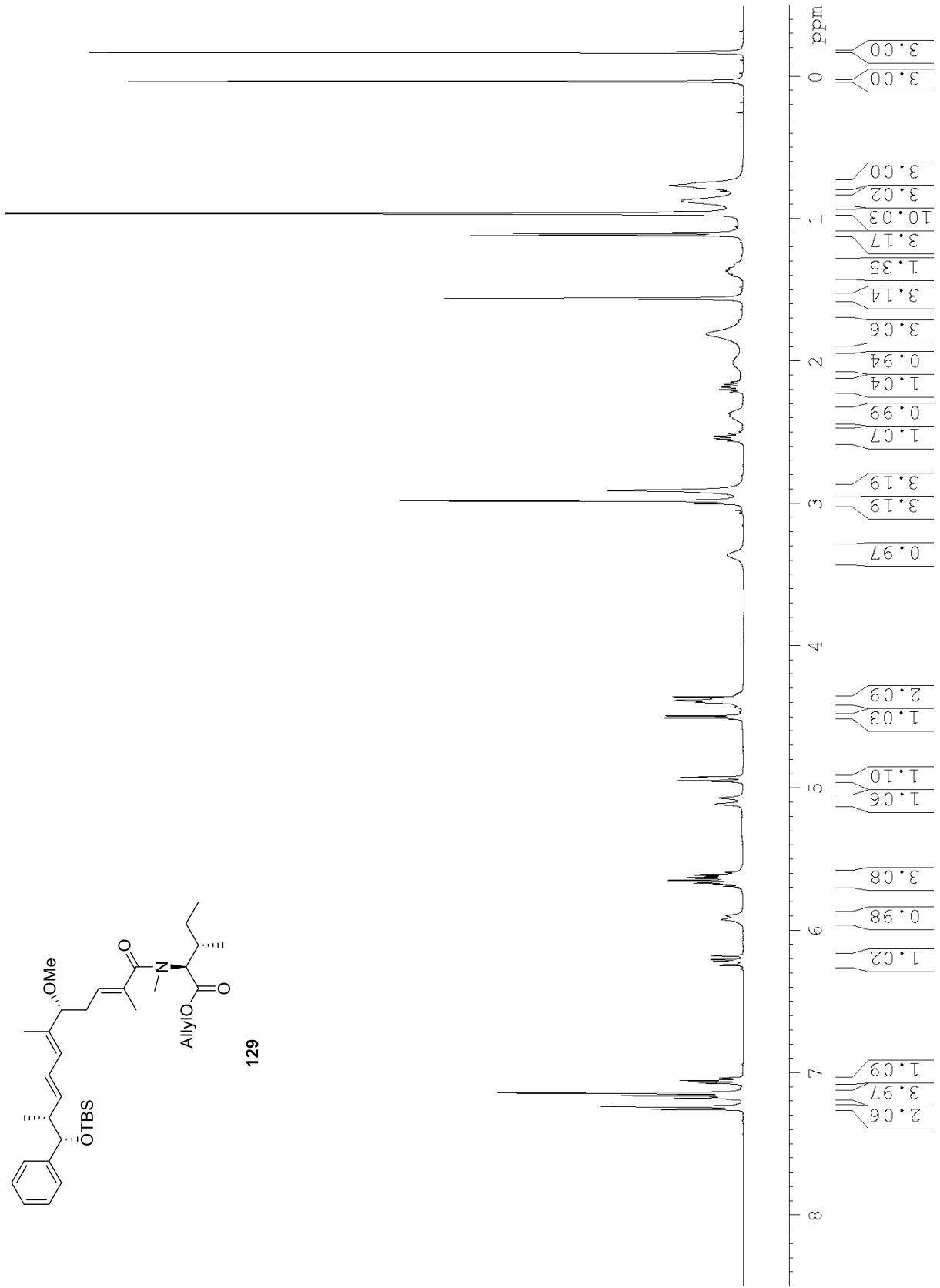


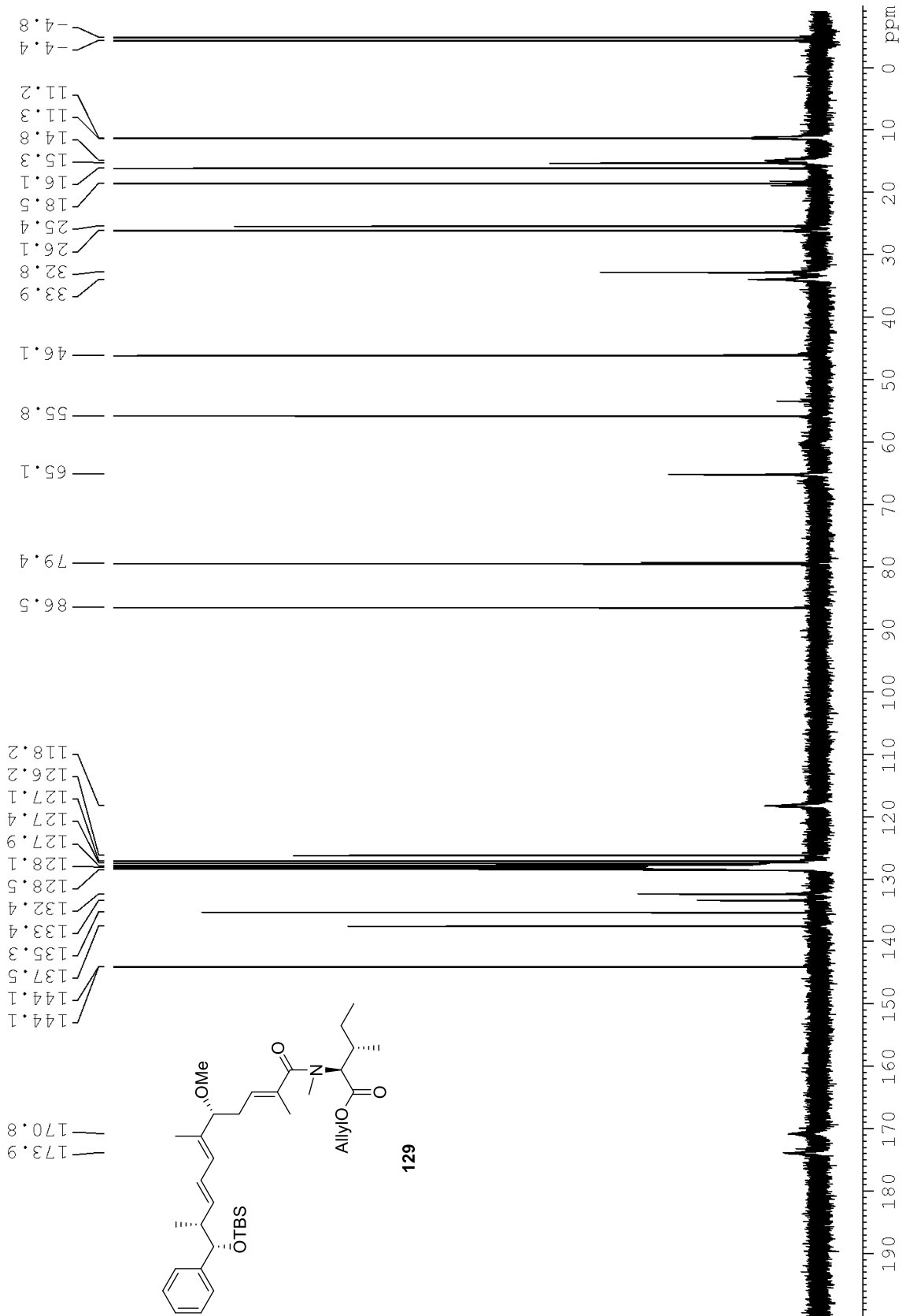


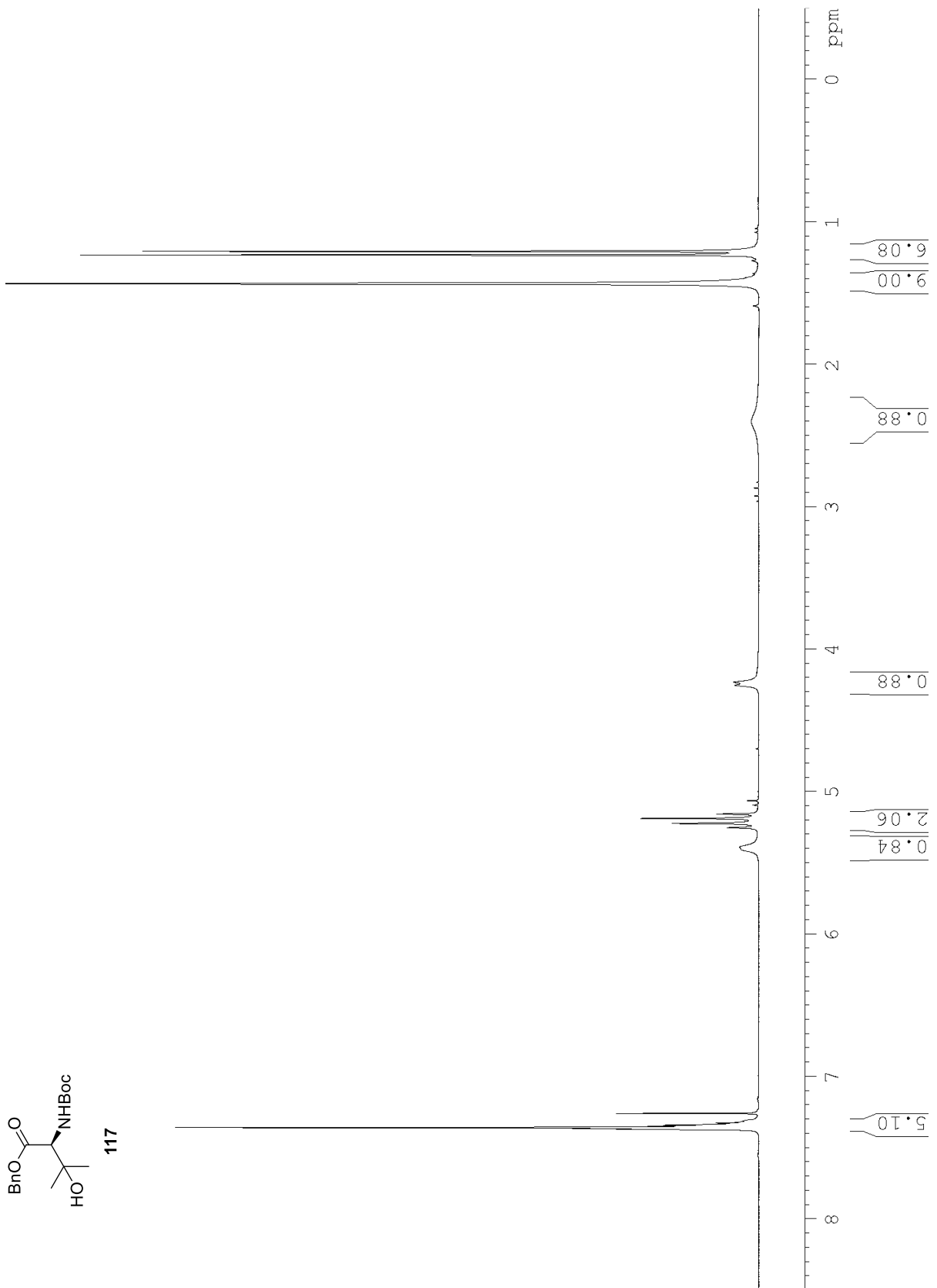


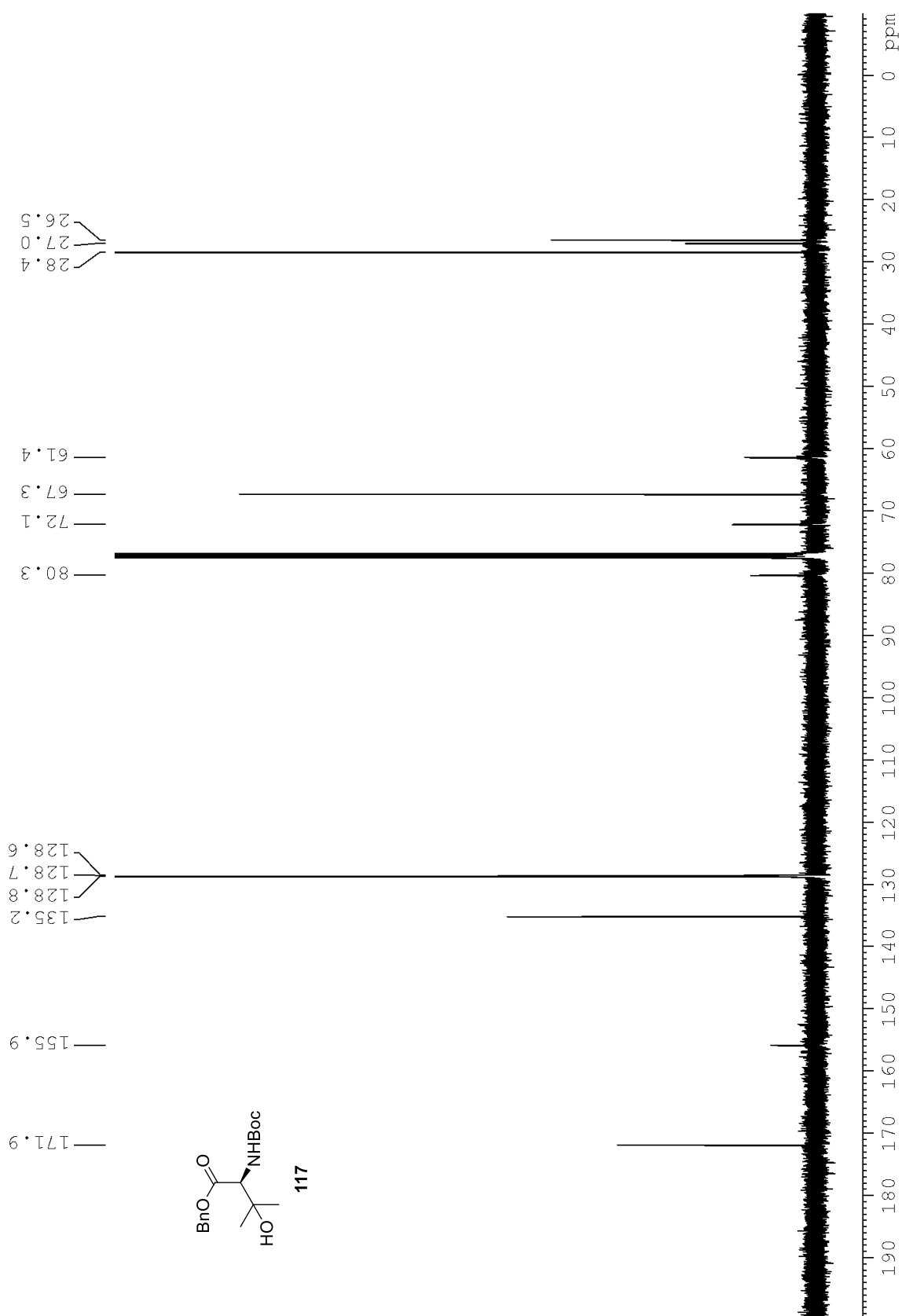


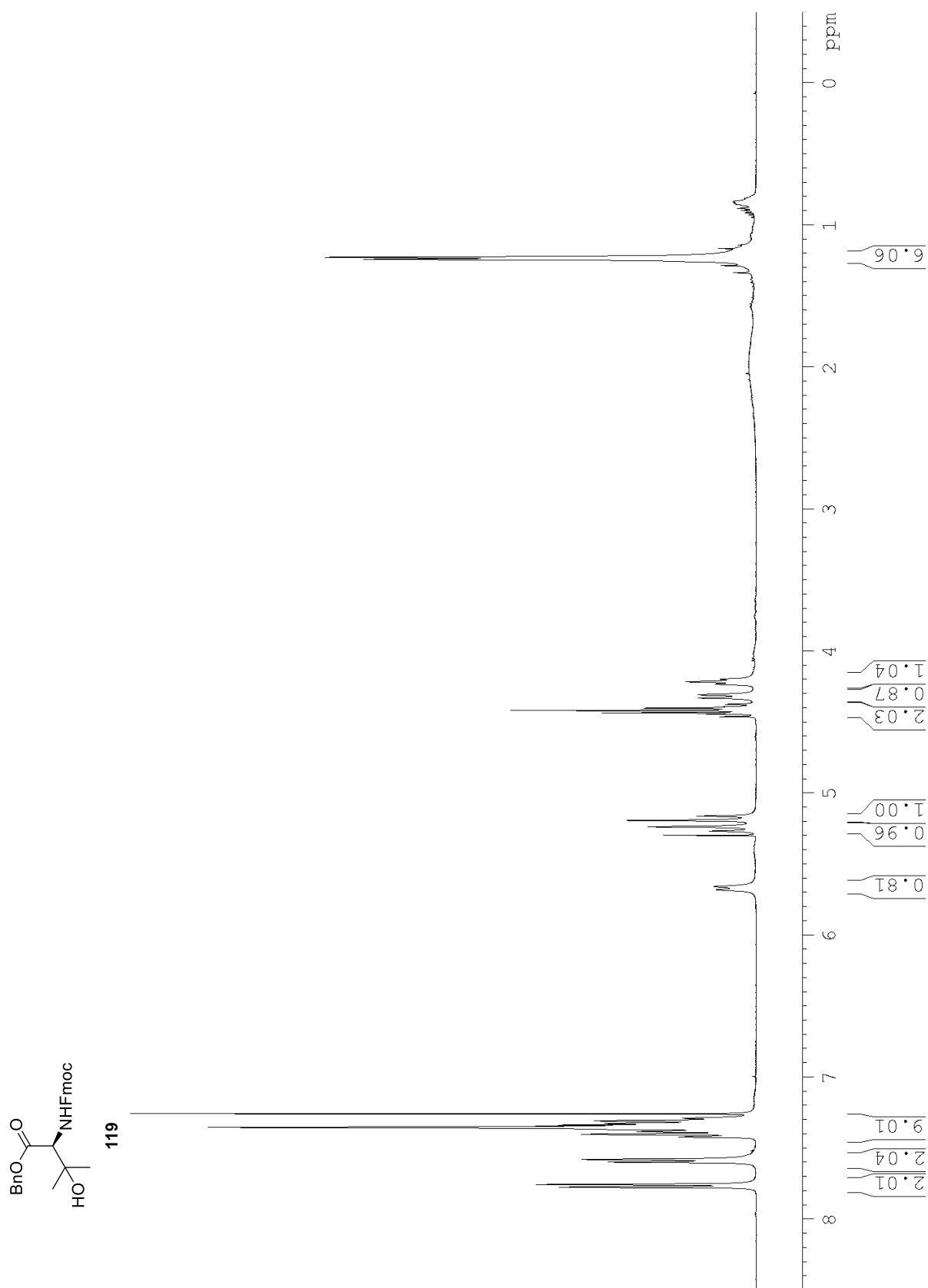
129

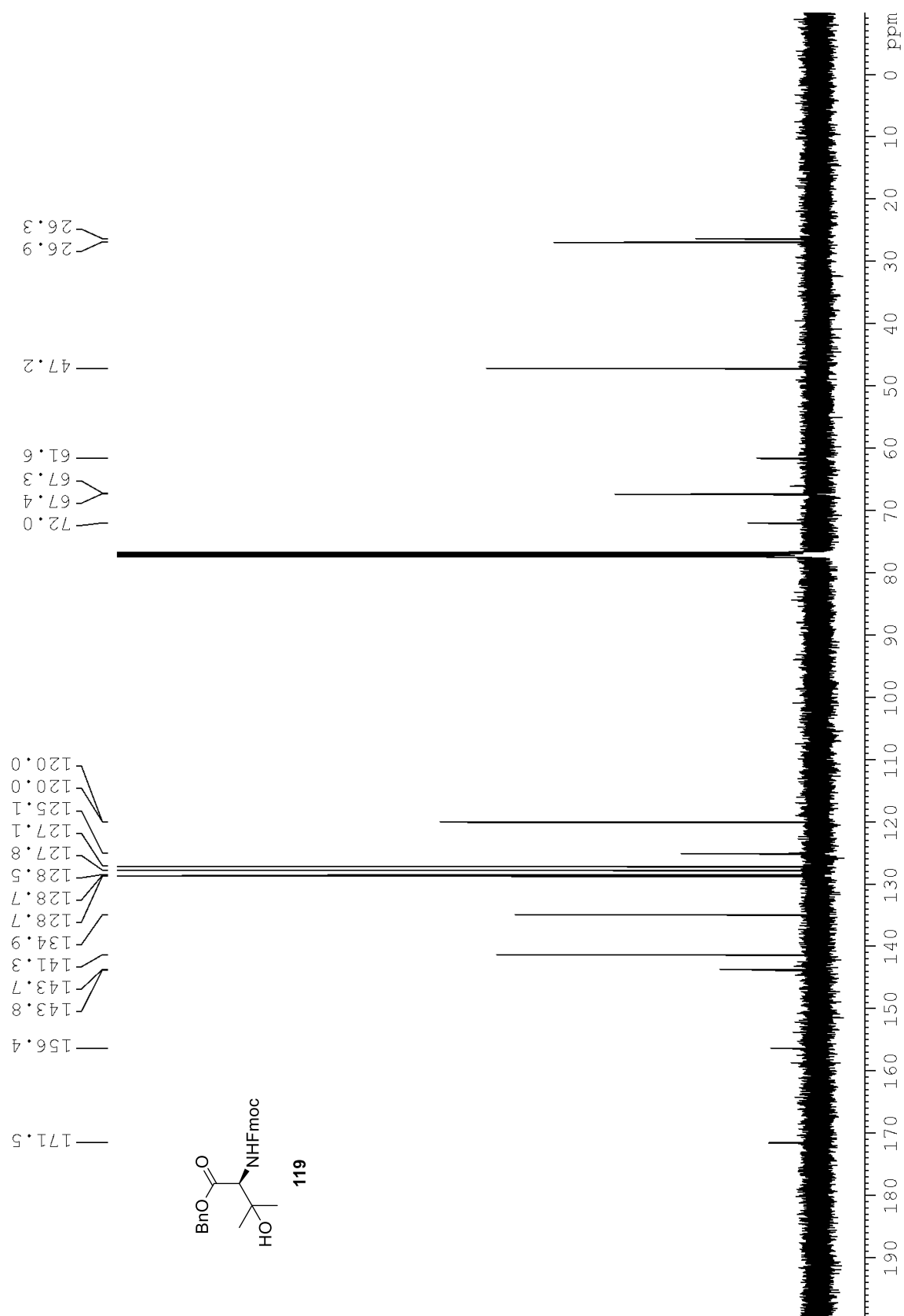


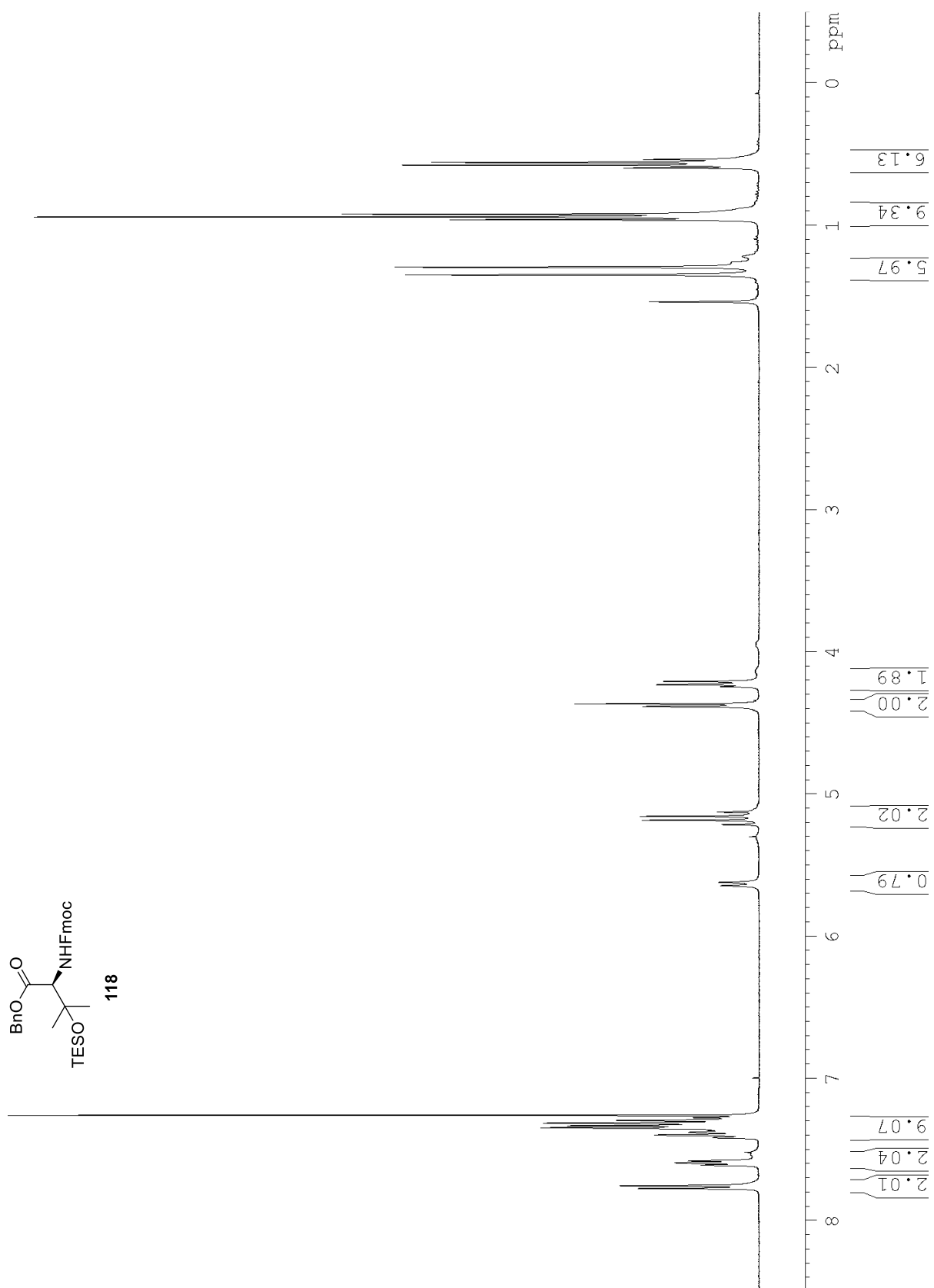


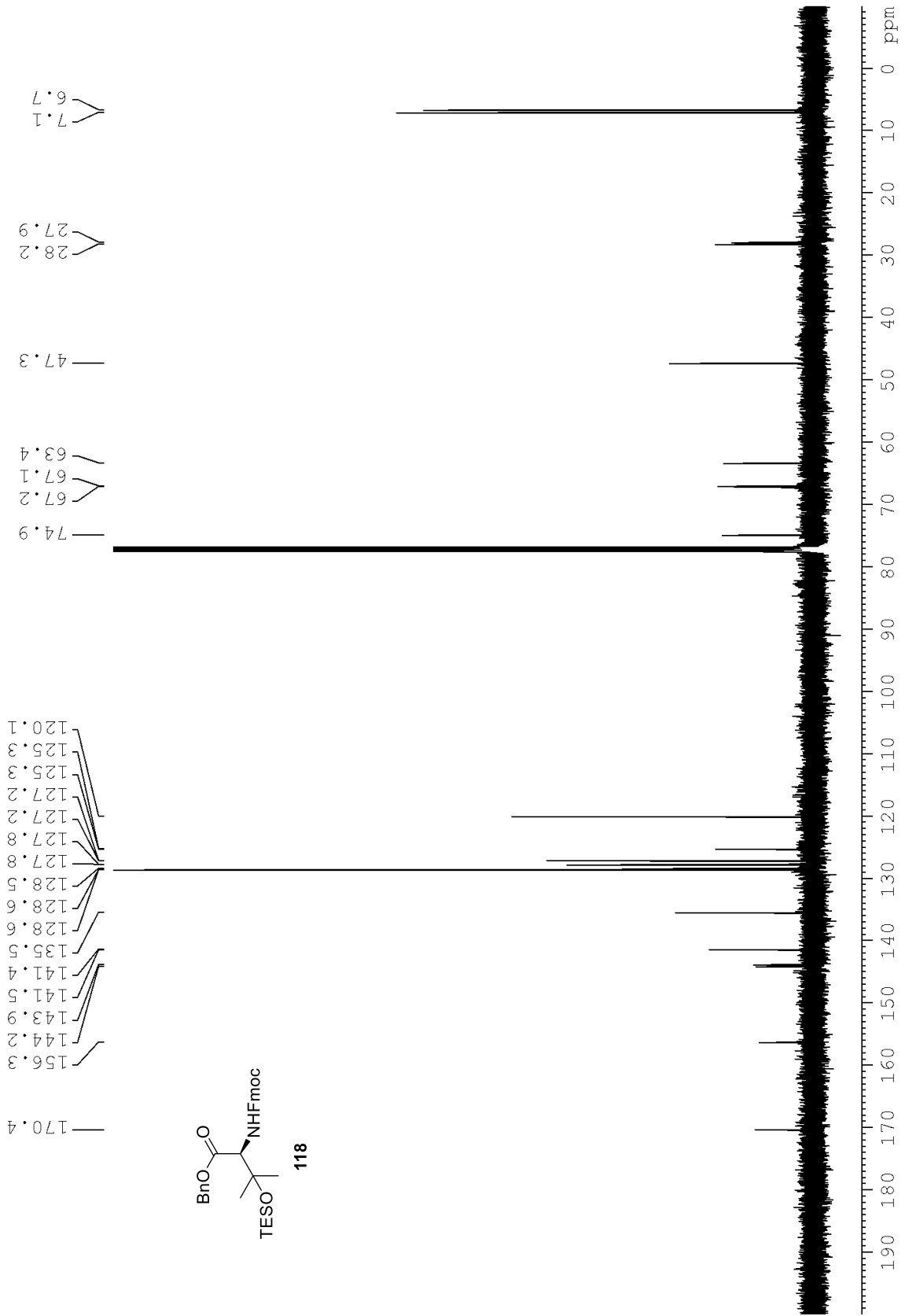


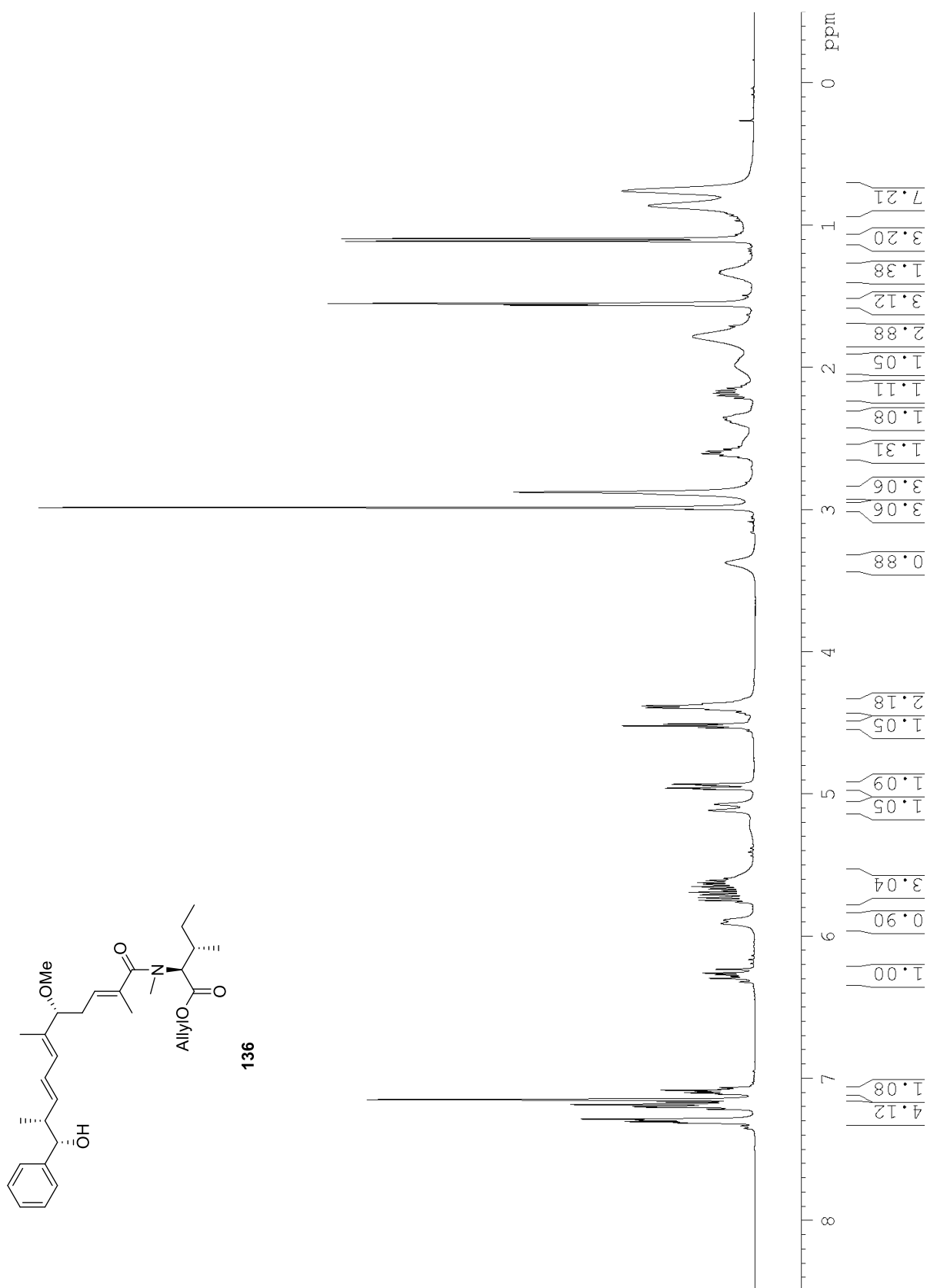


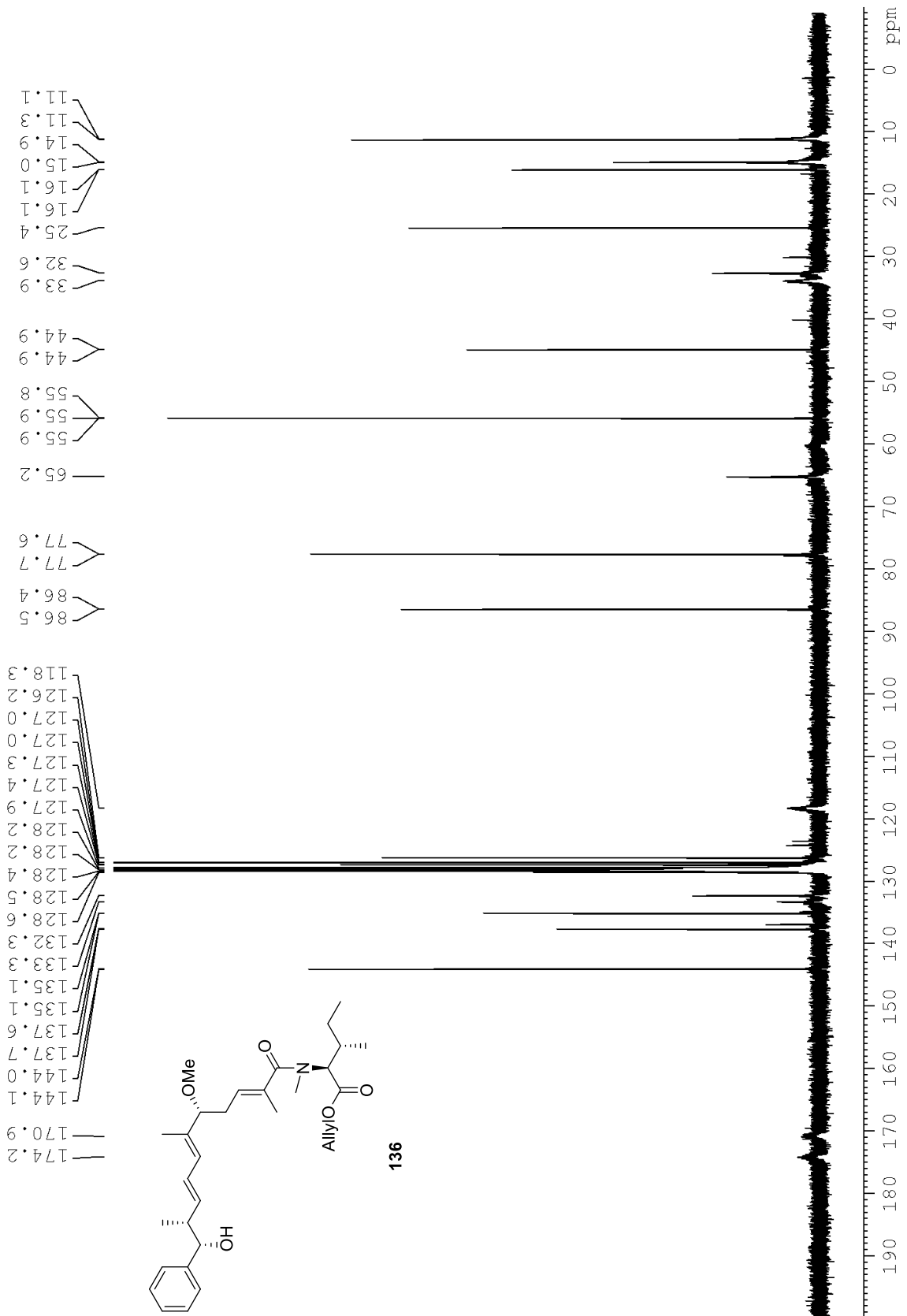


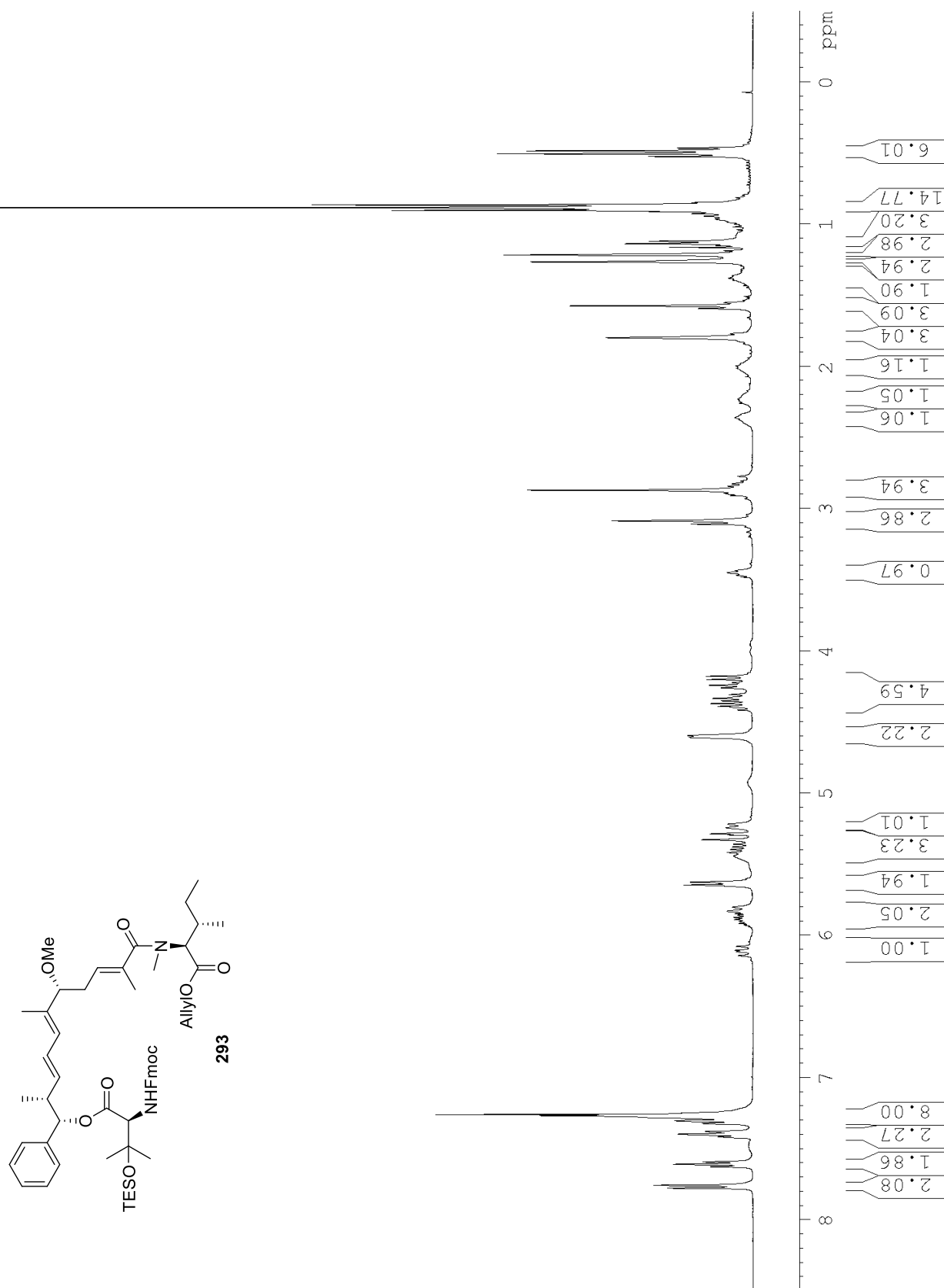


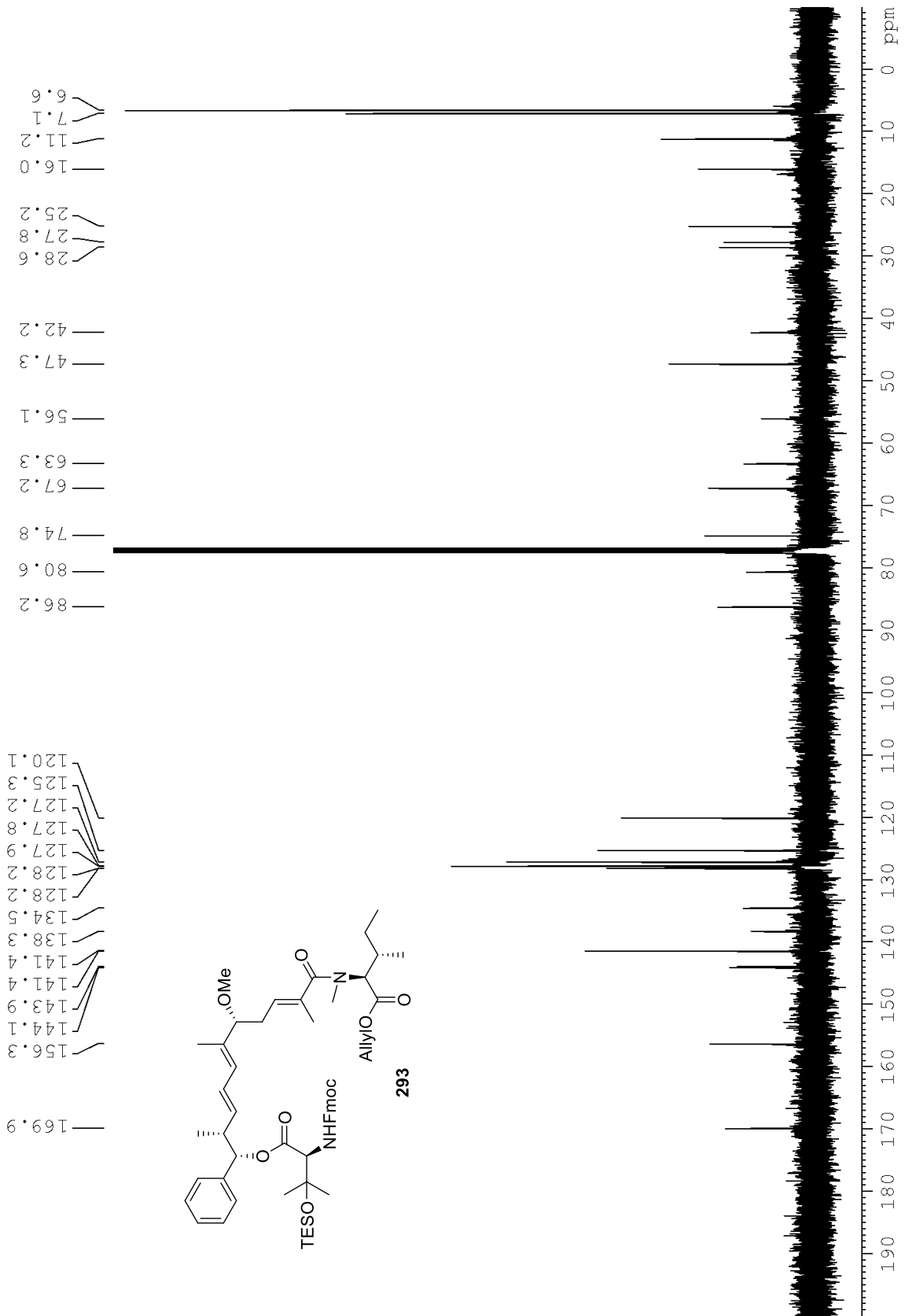




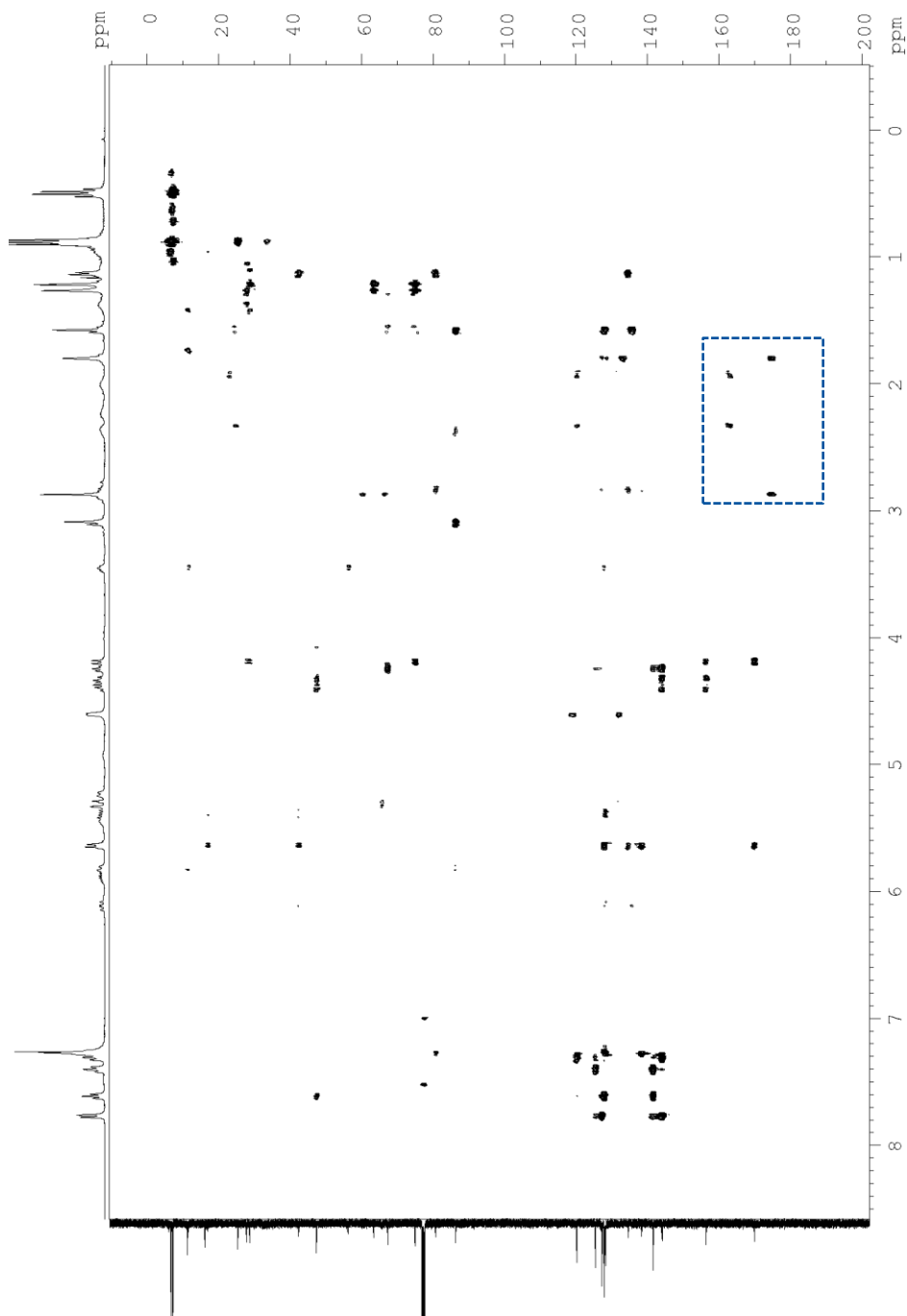
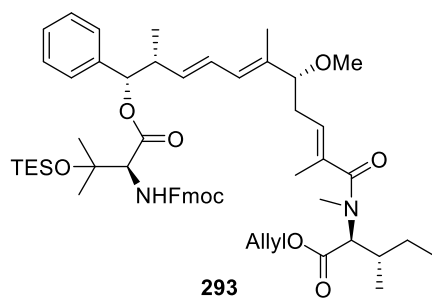


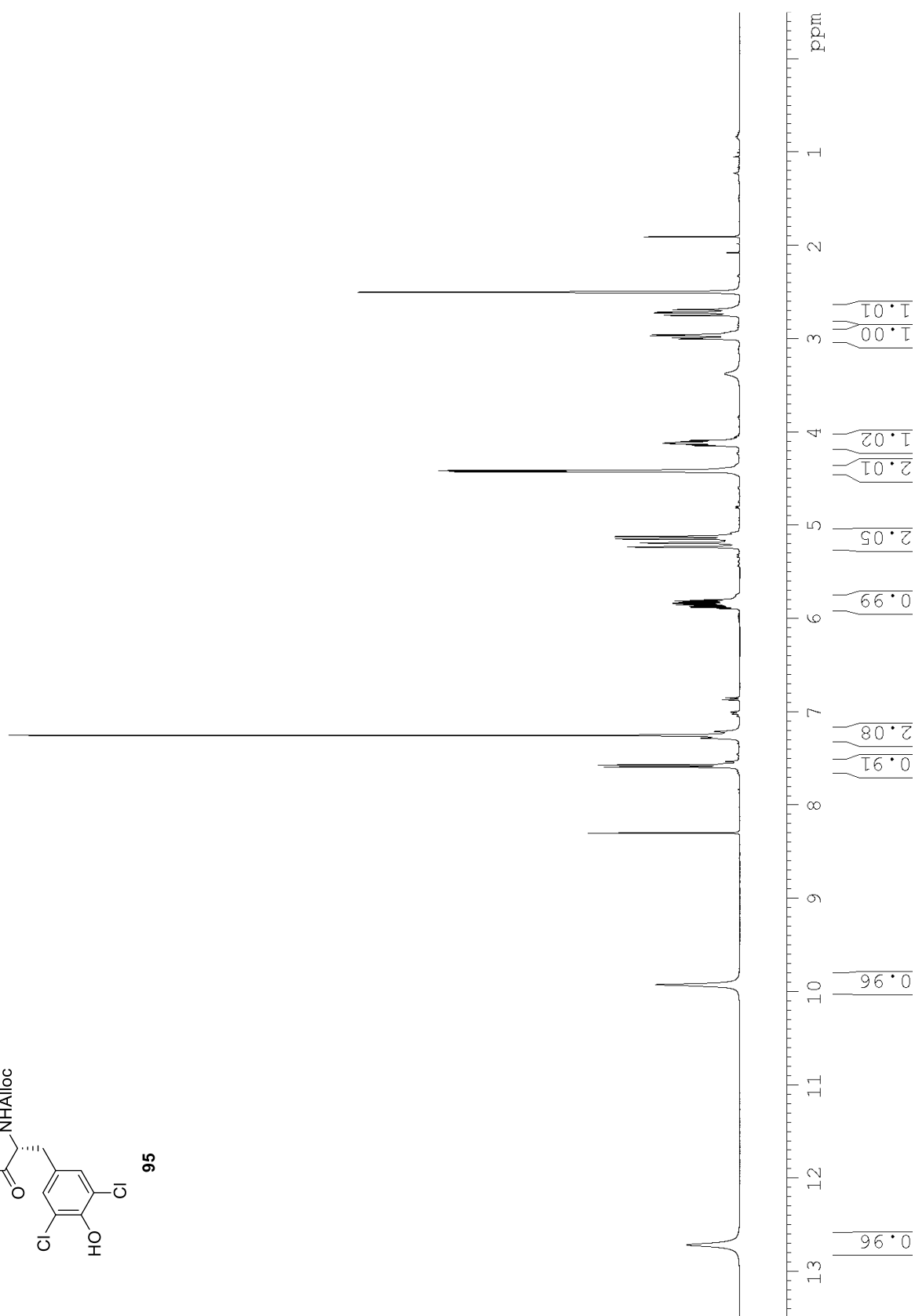
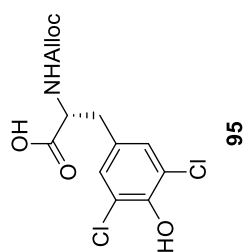


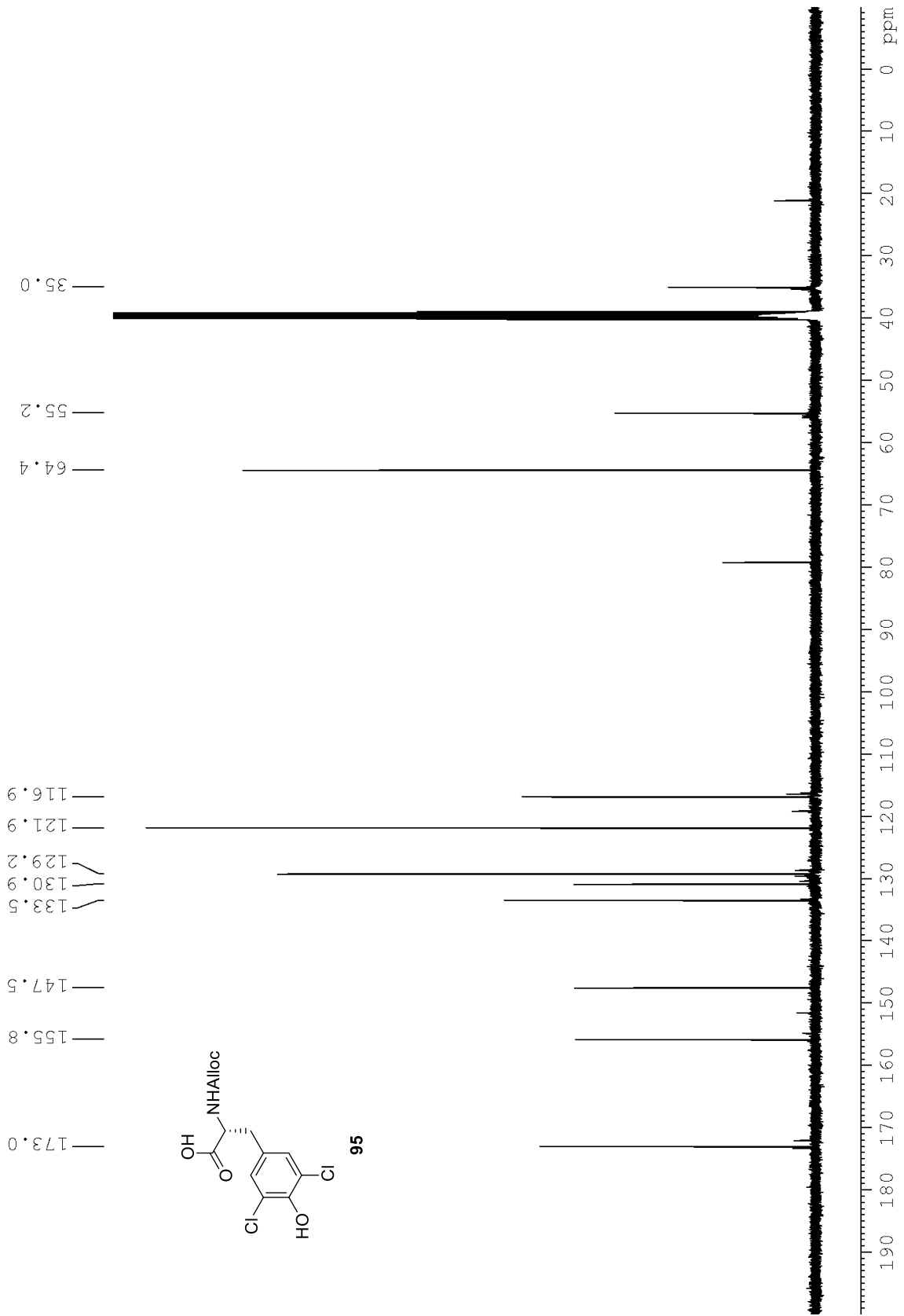


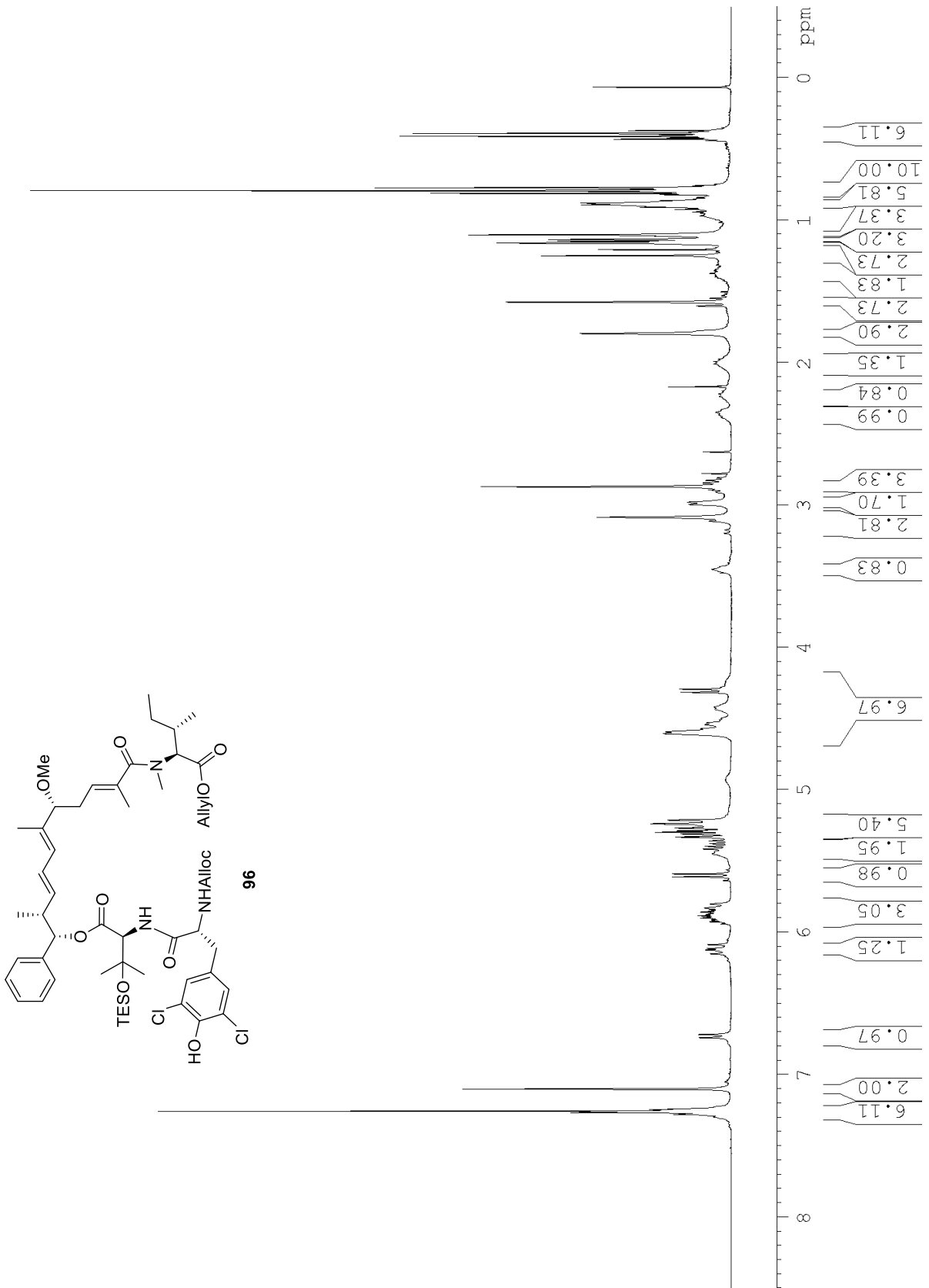


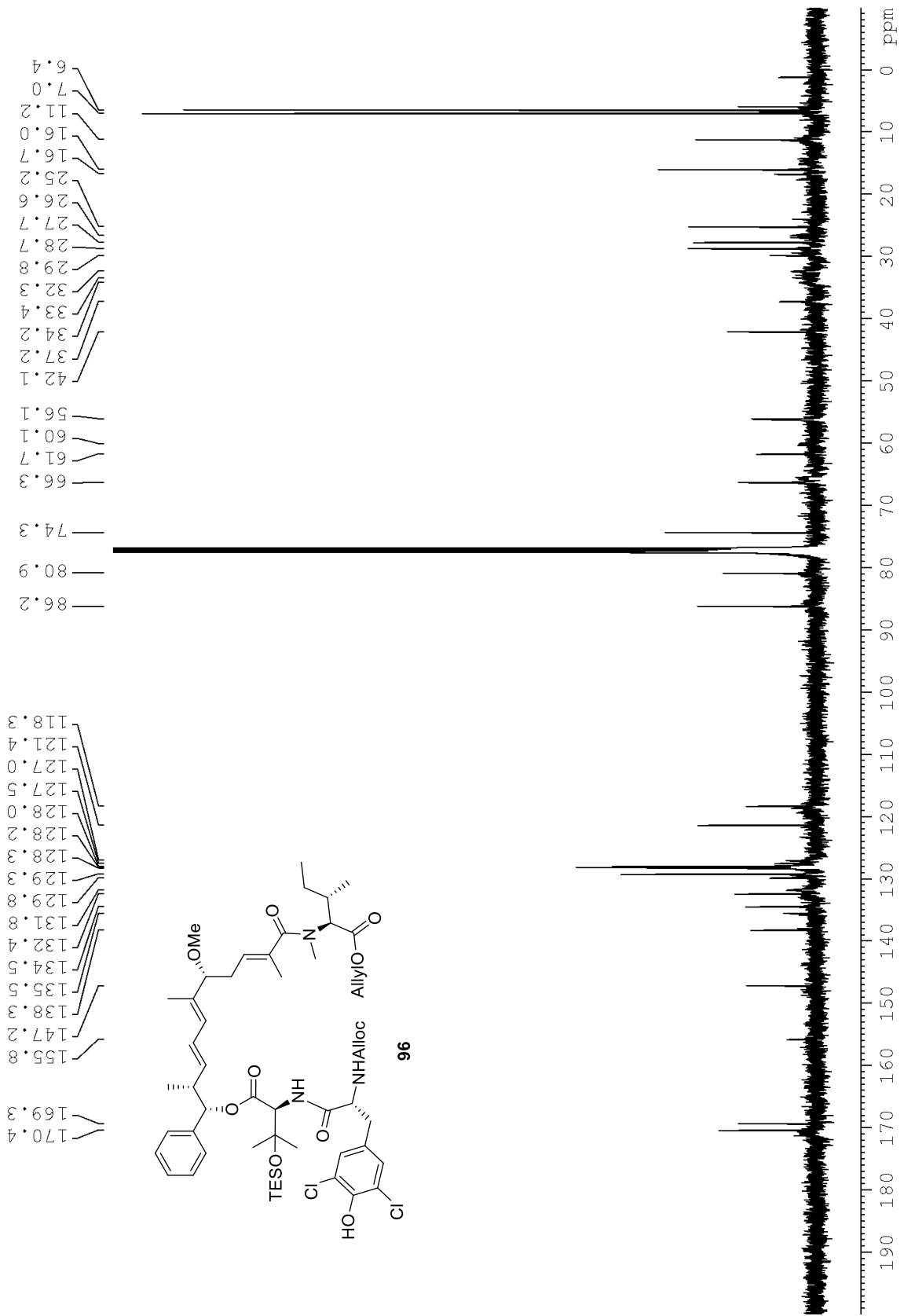
HMBC-Korrelationen für Ester 293



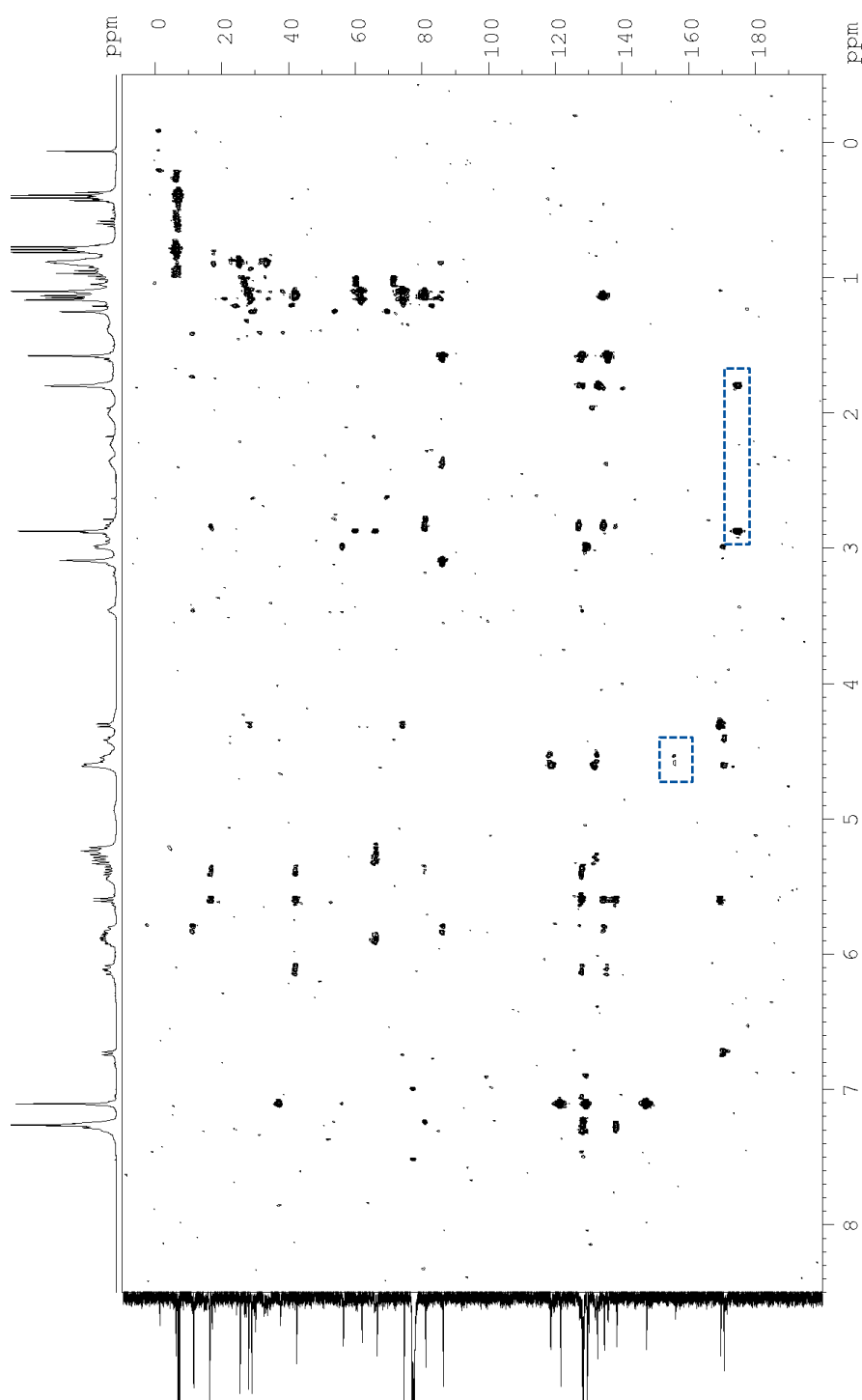
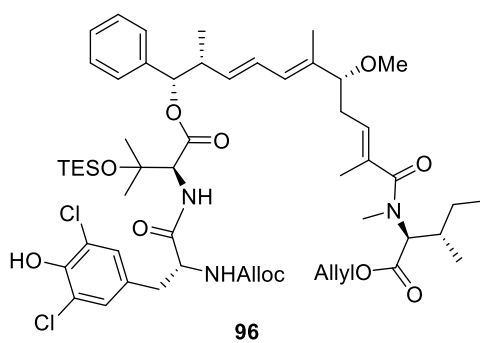


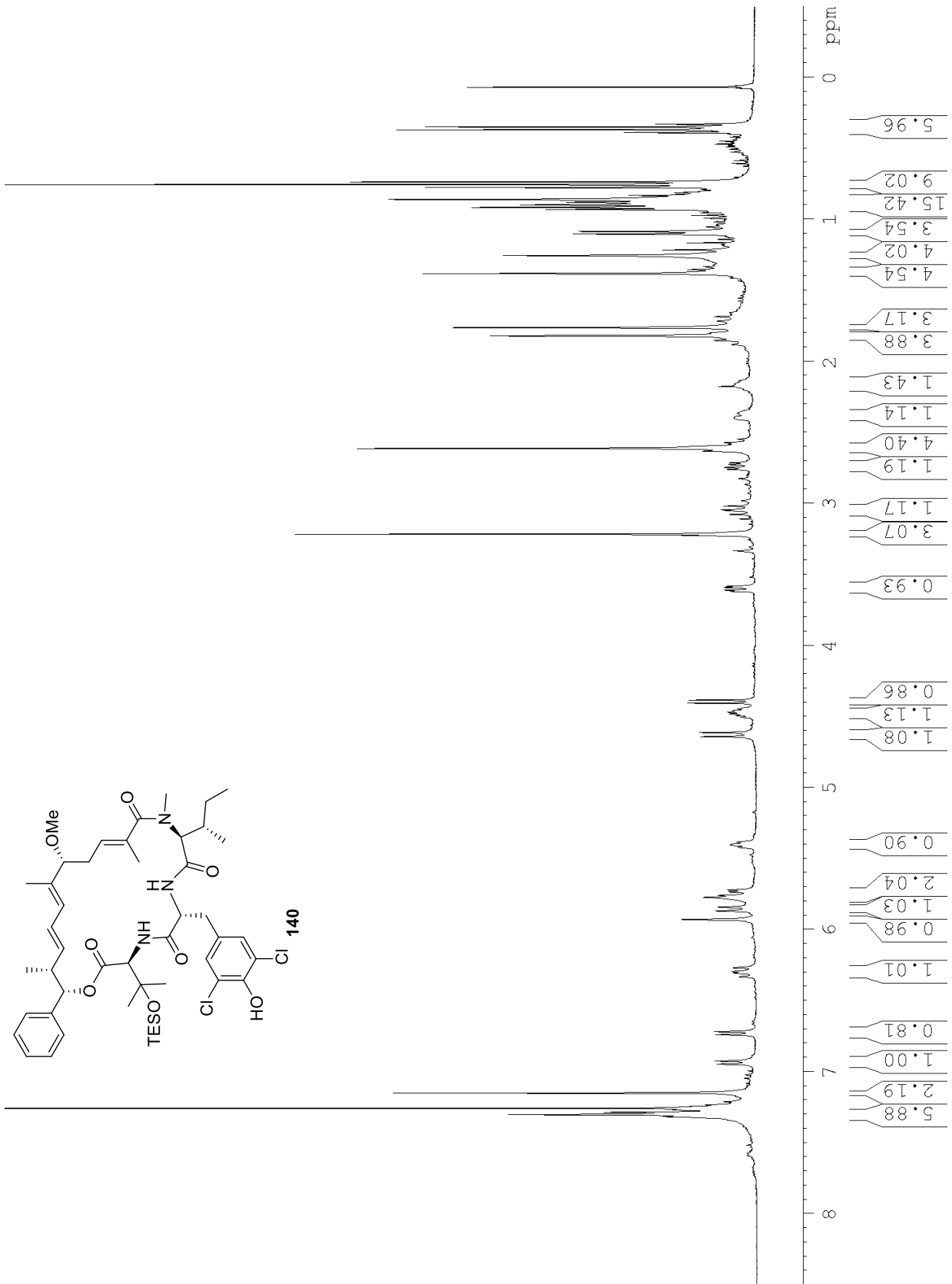


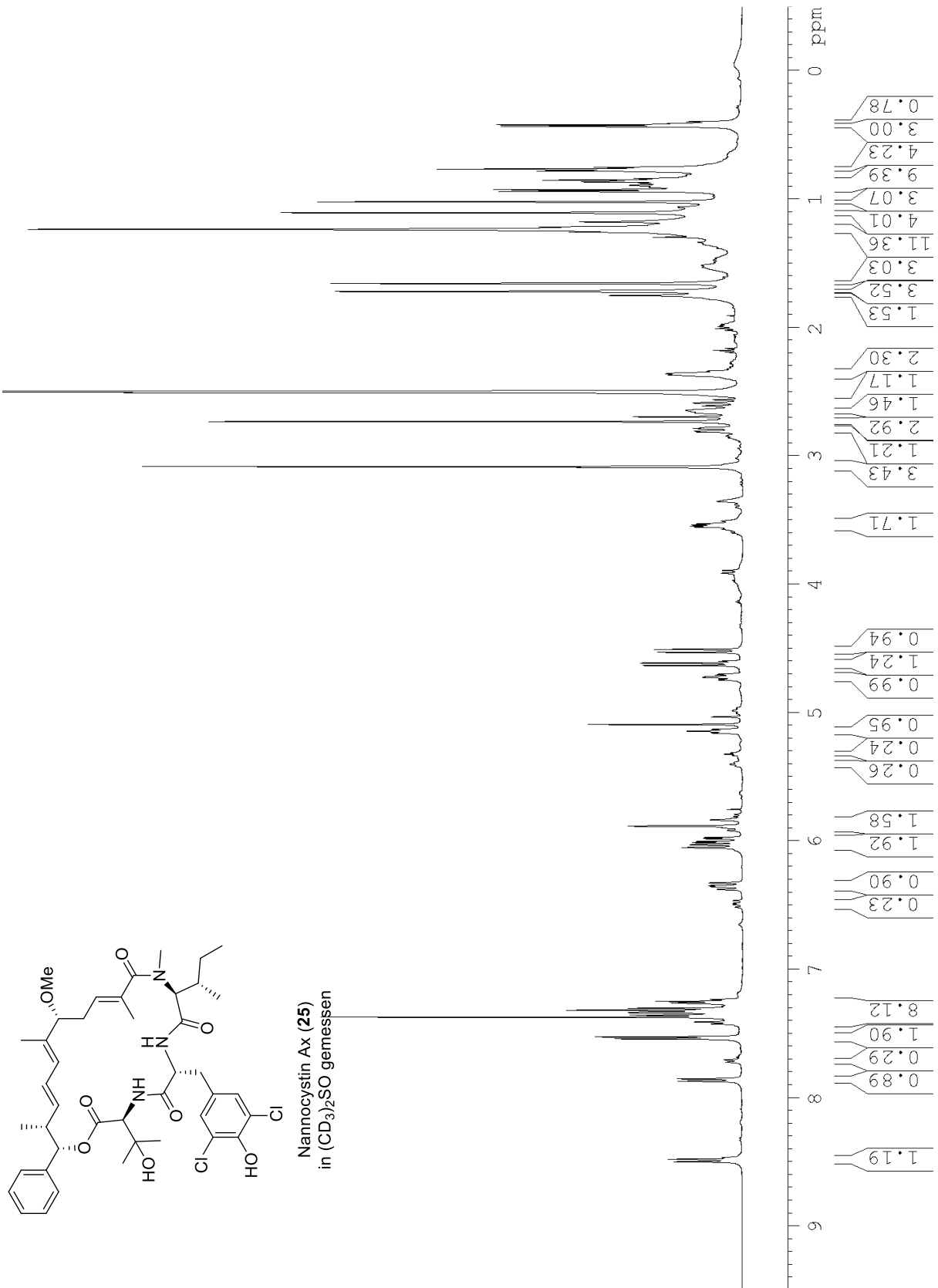


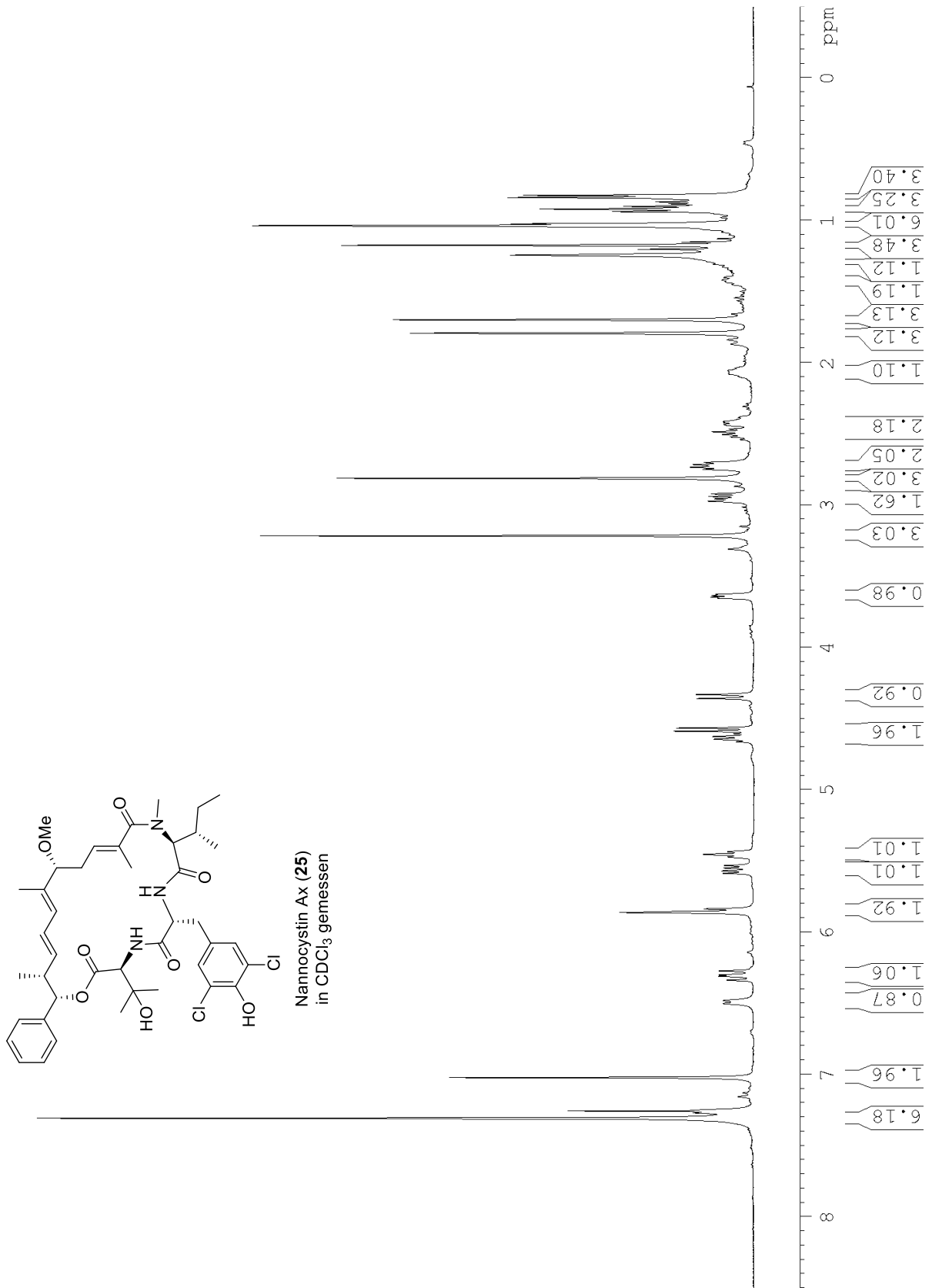


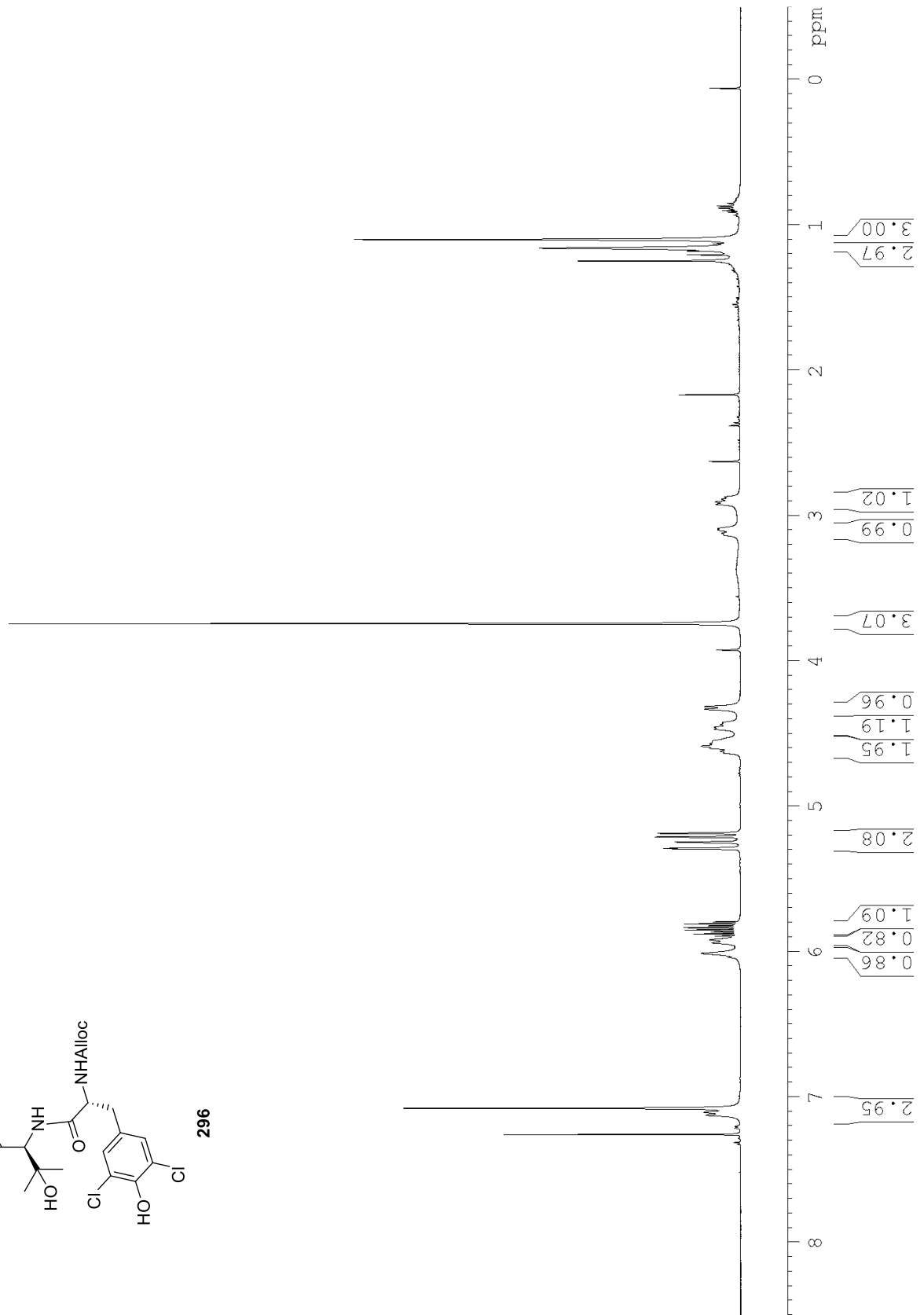
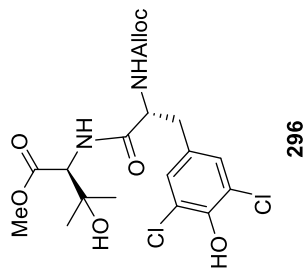
HMBC-Korrelationen für 96

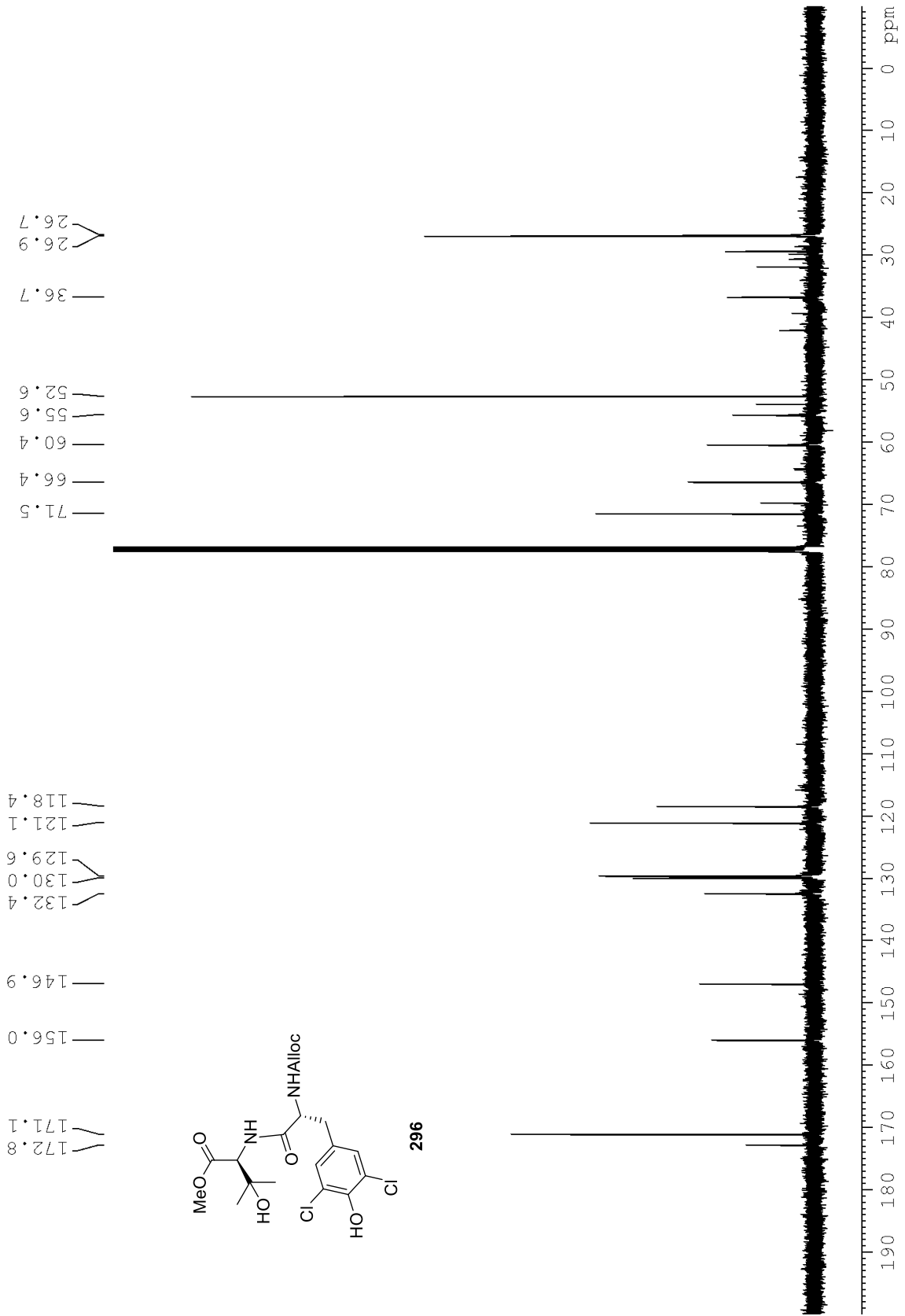


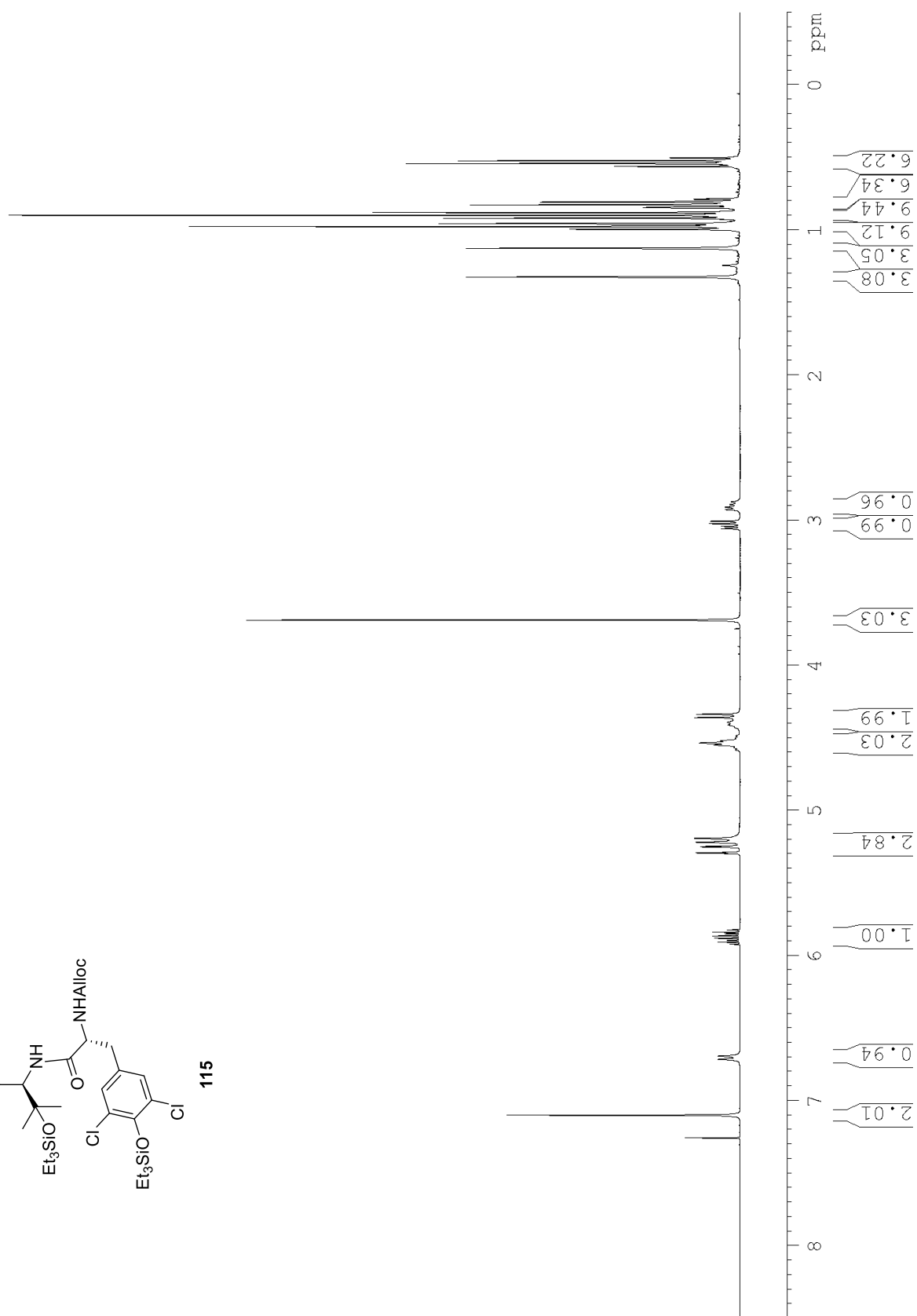
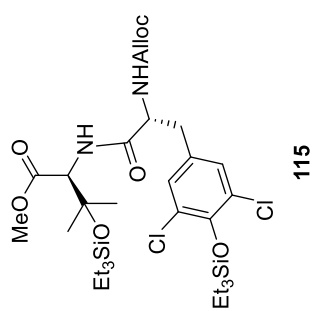


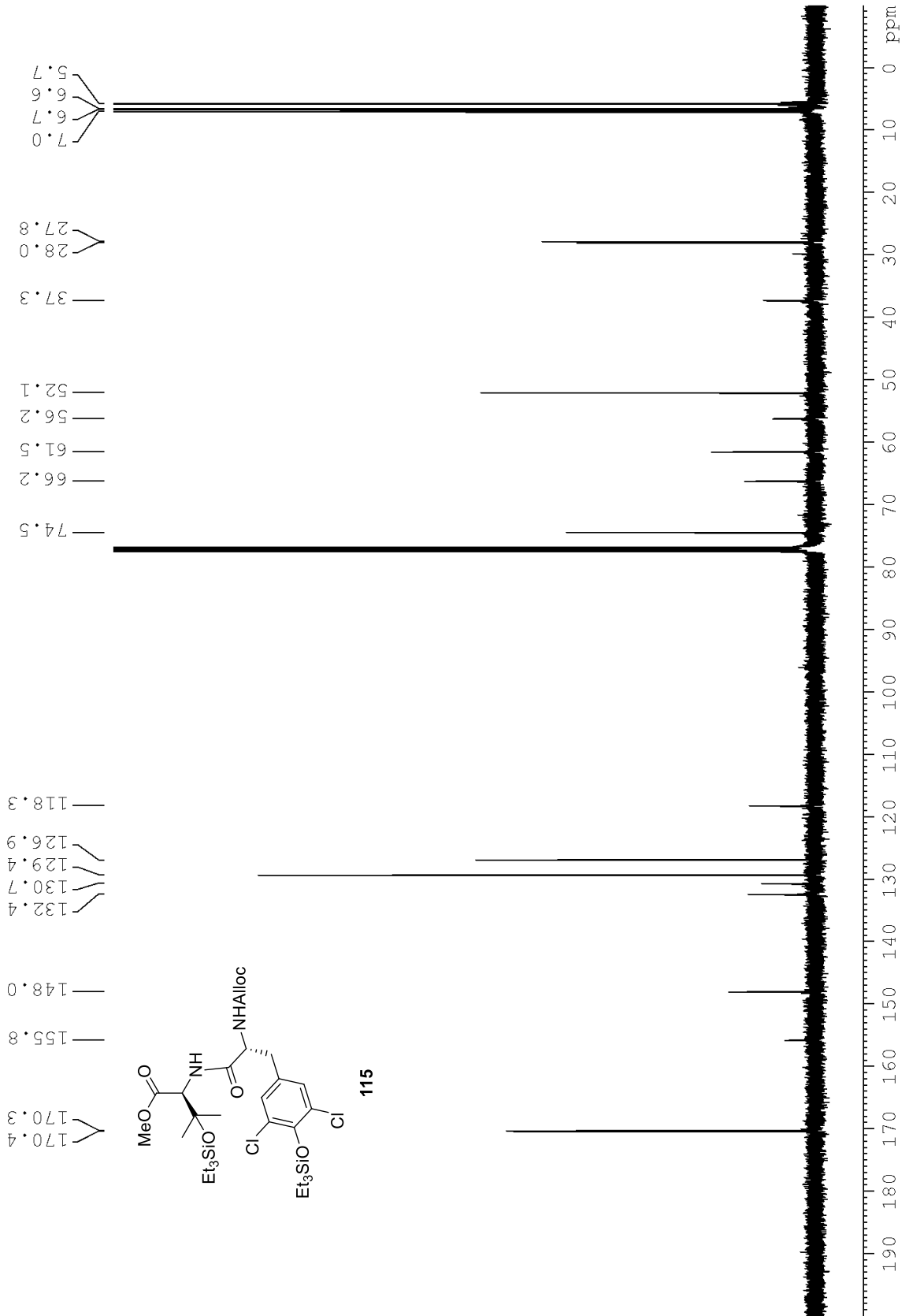


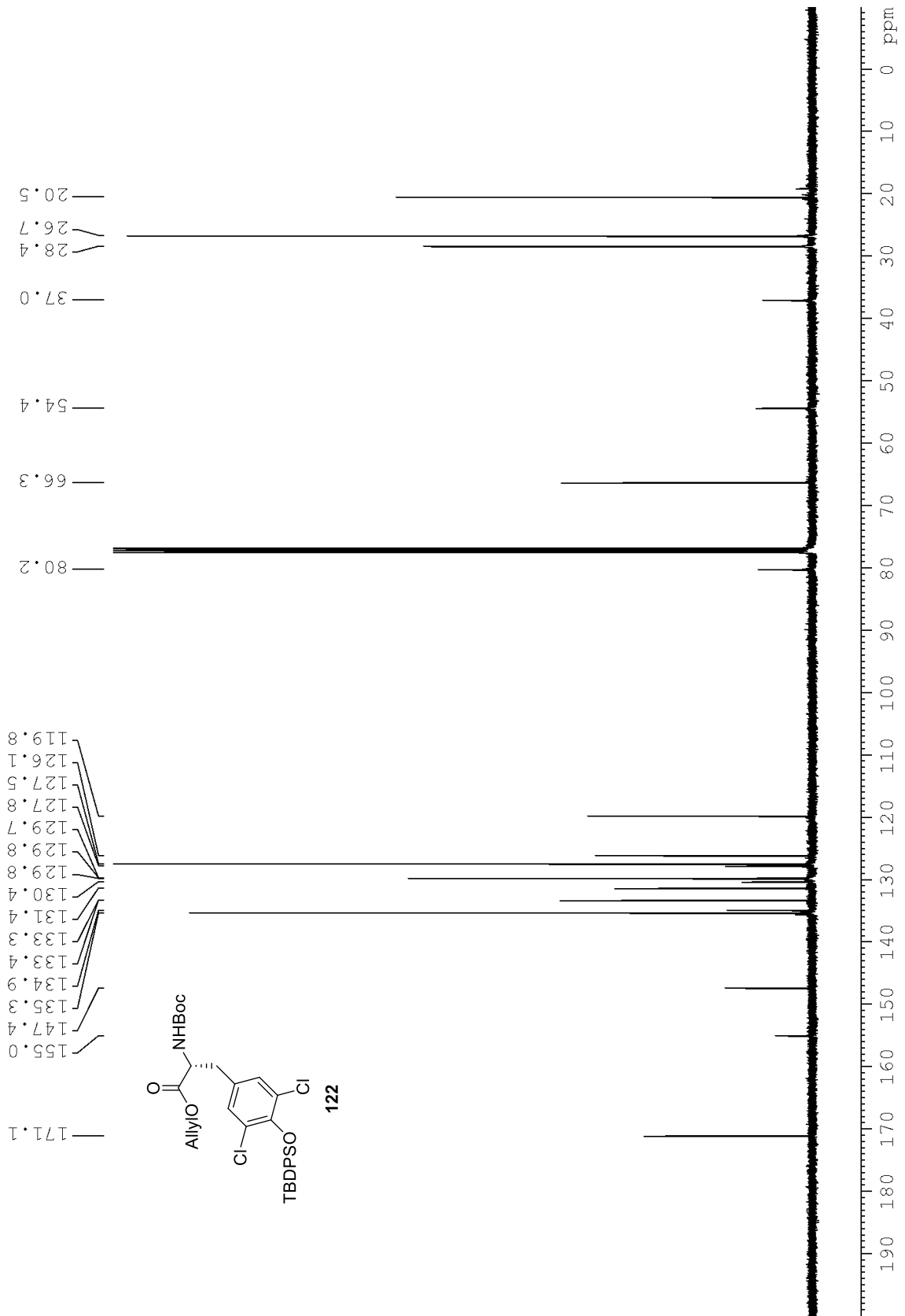


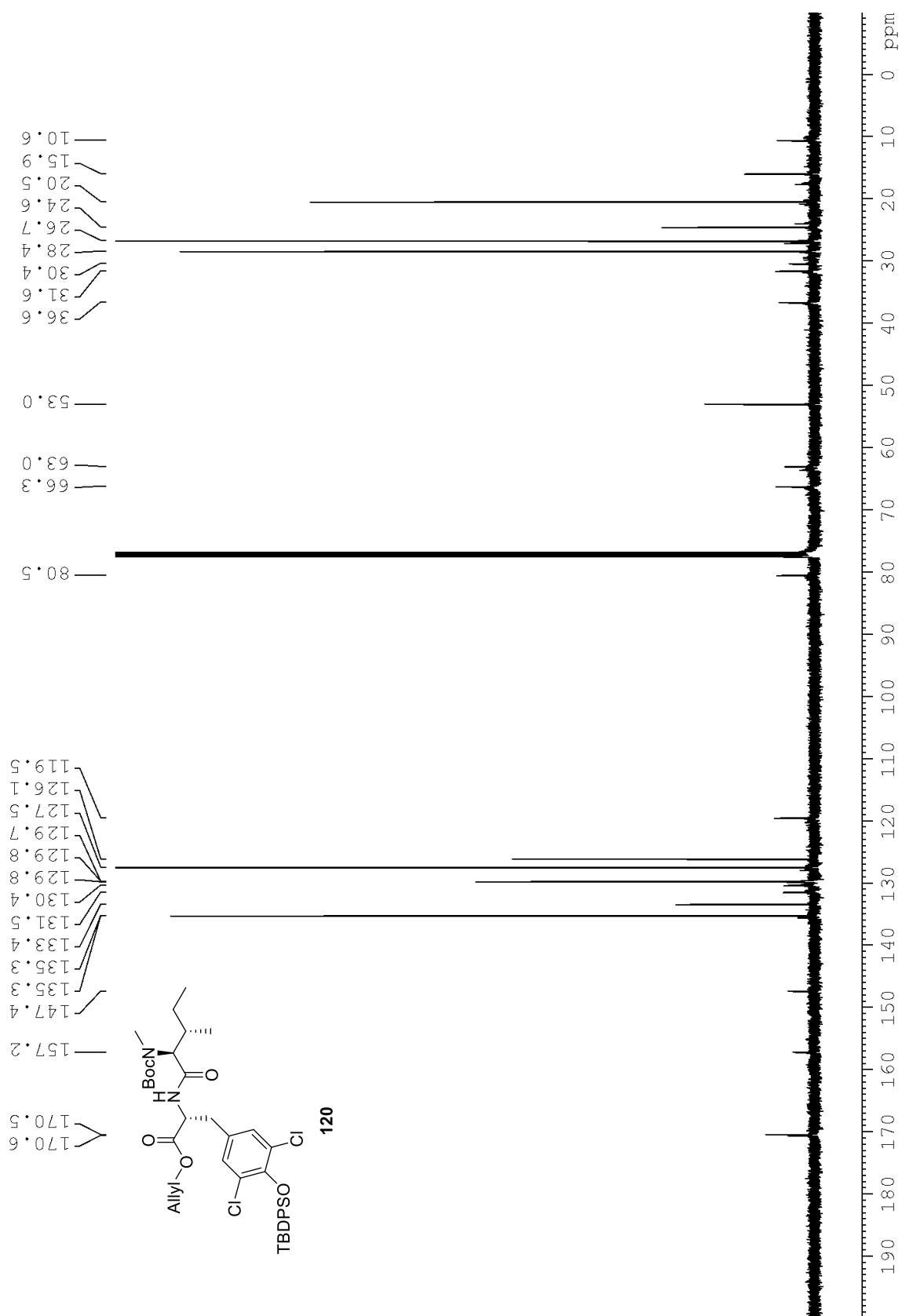


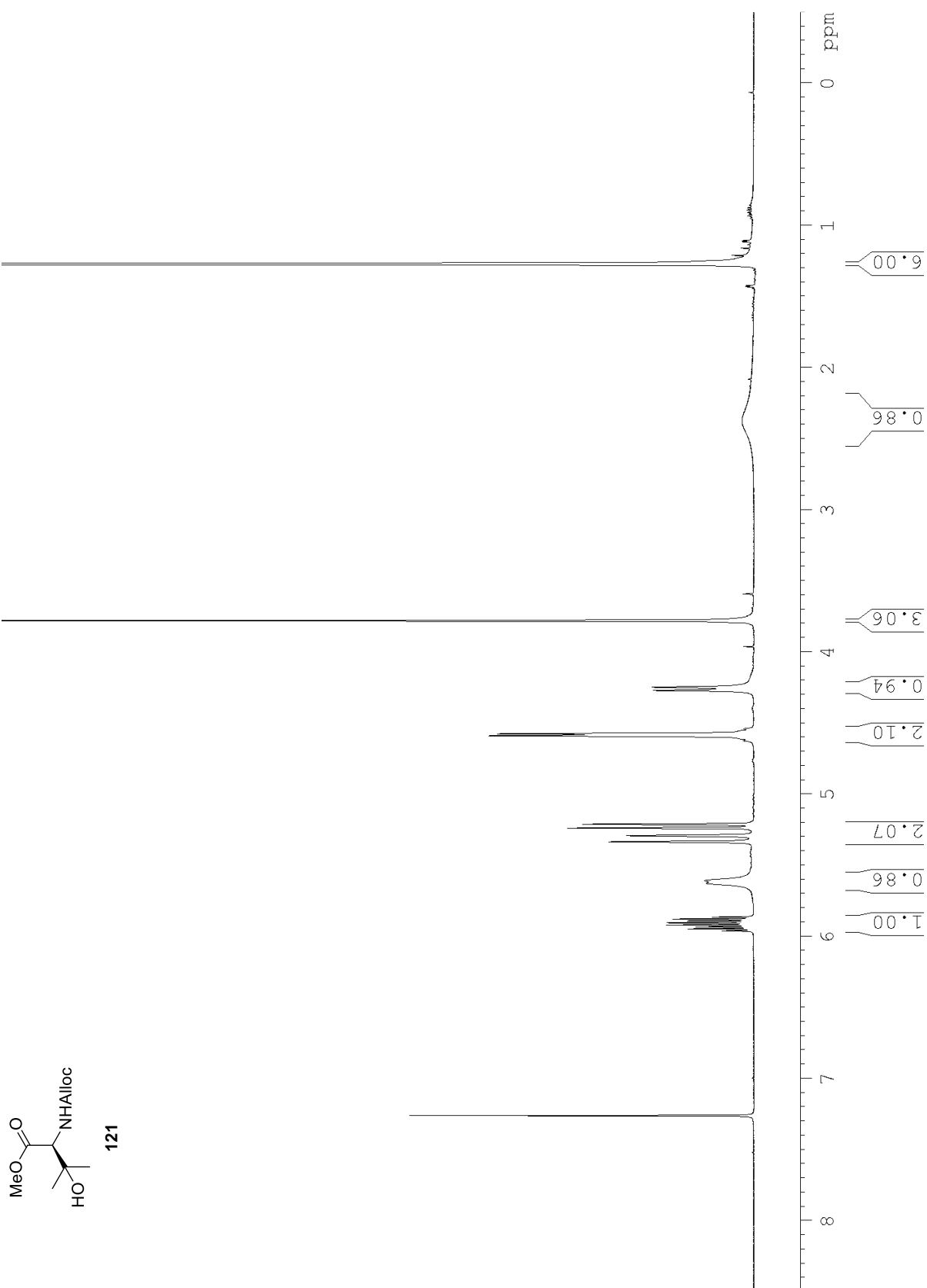


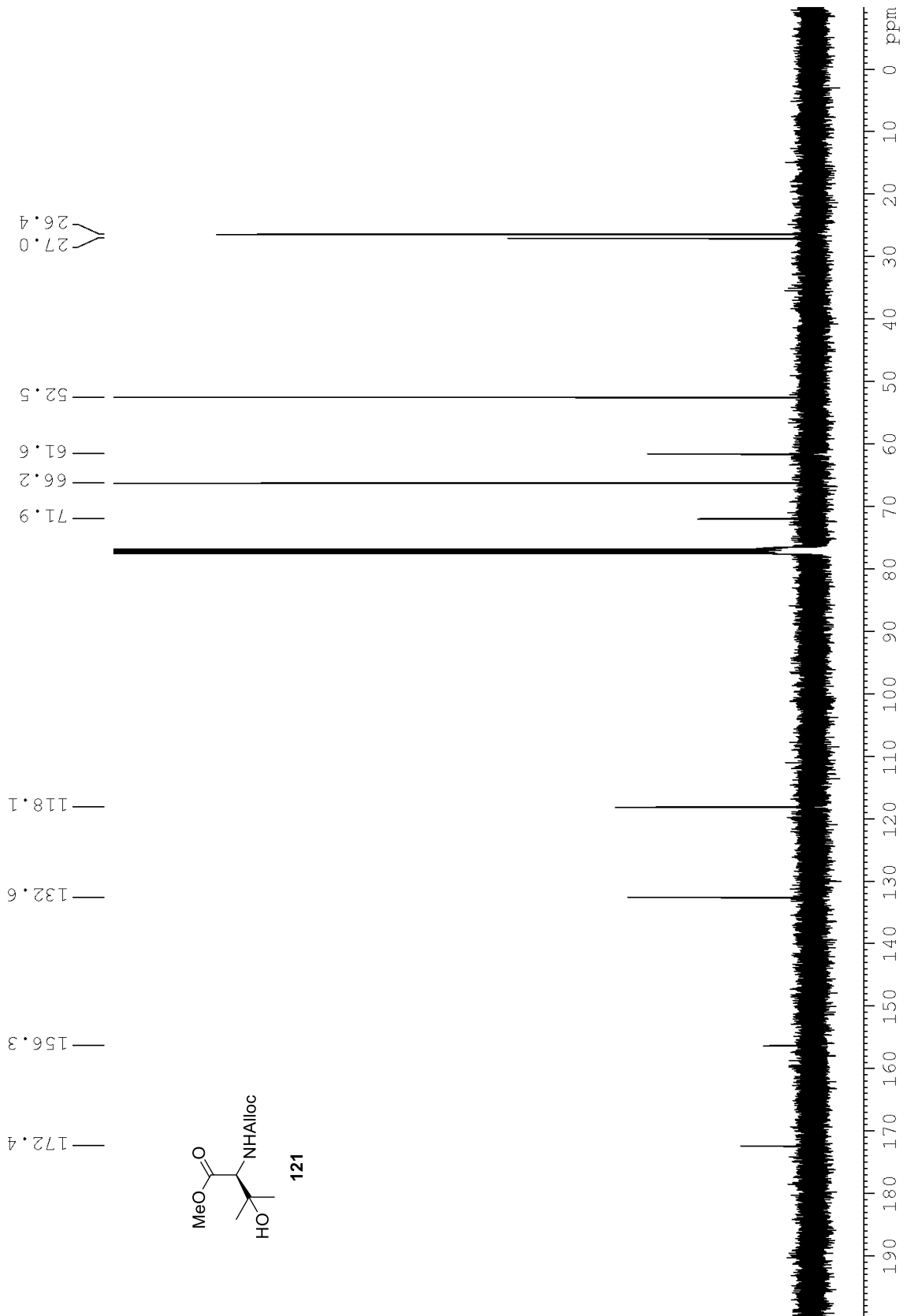




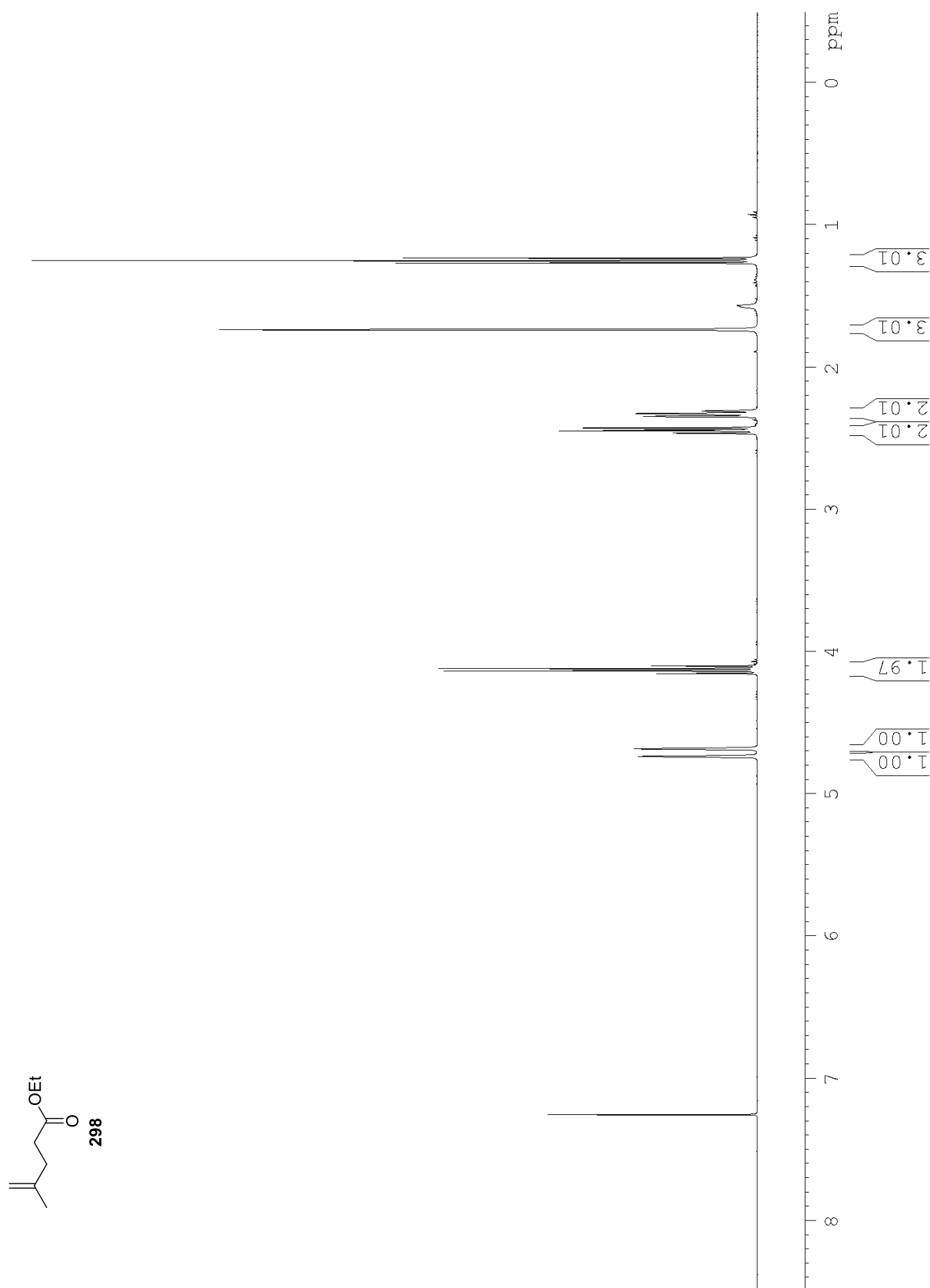


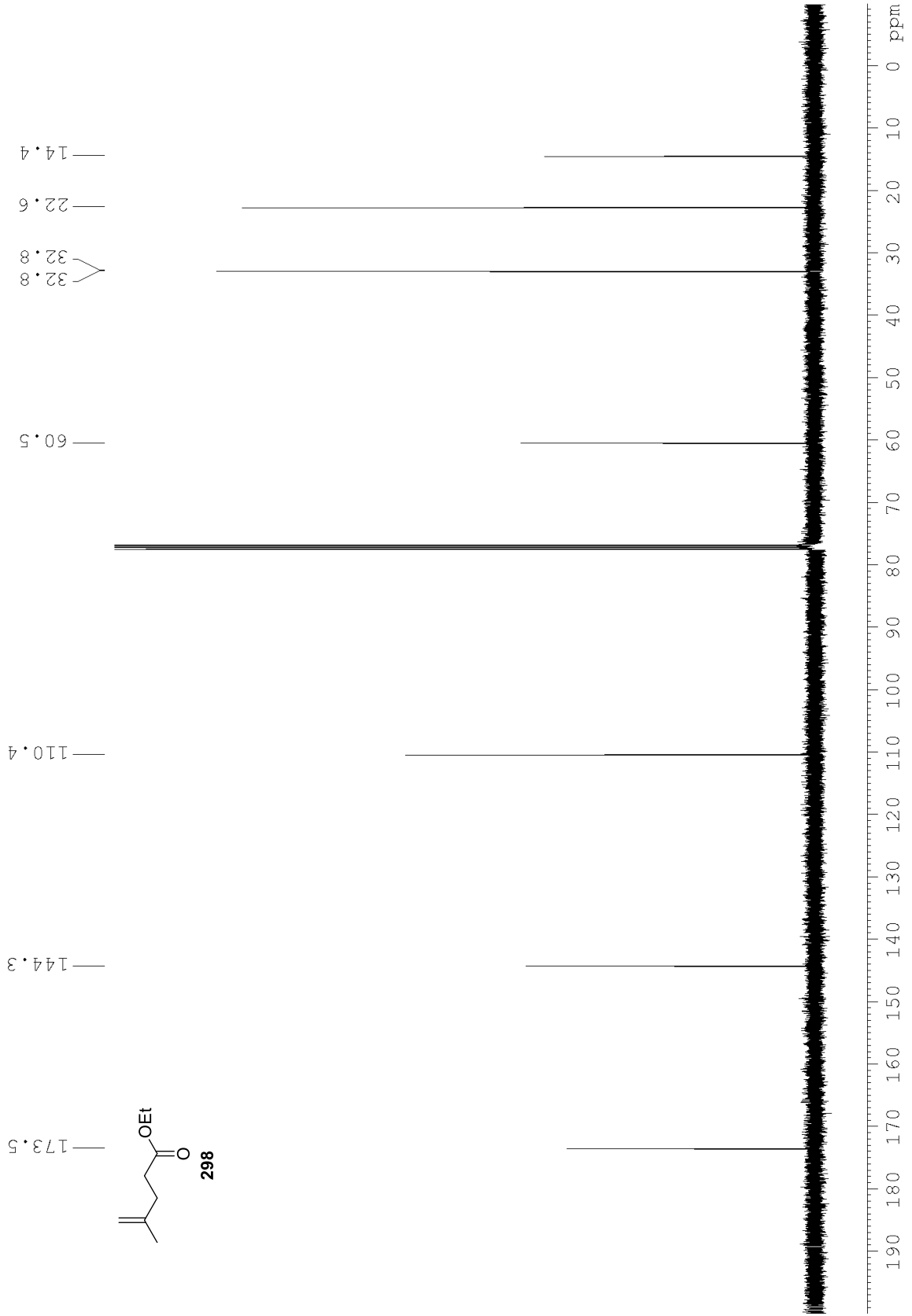


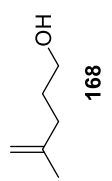
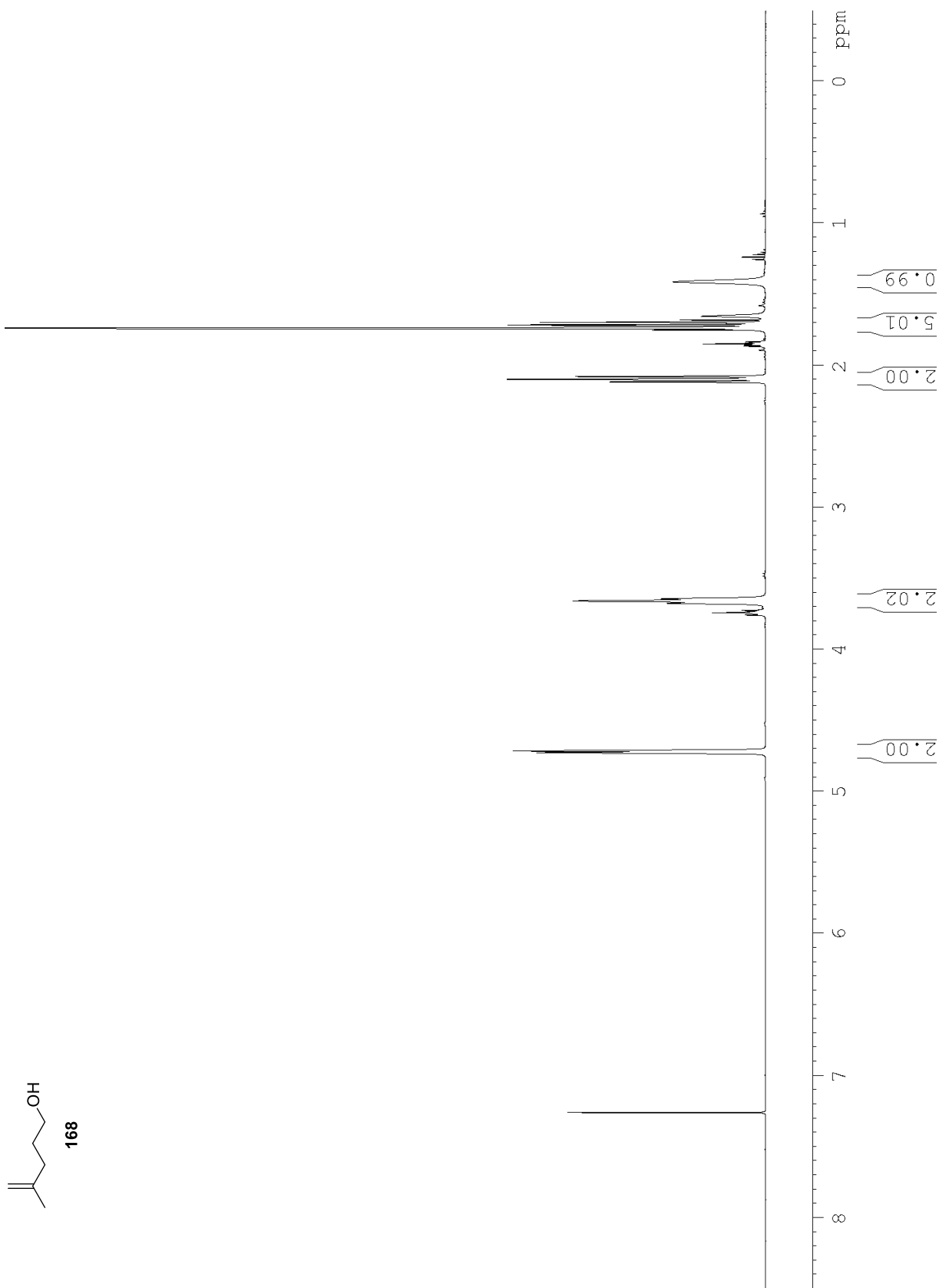


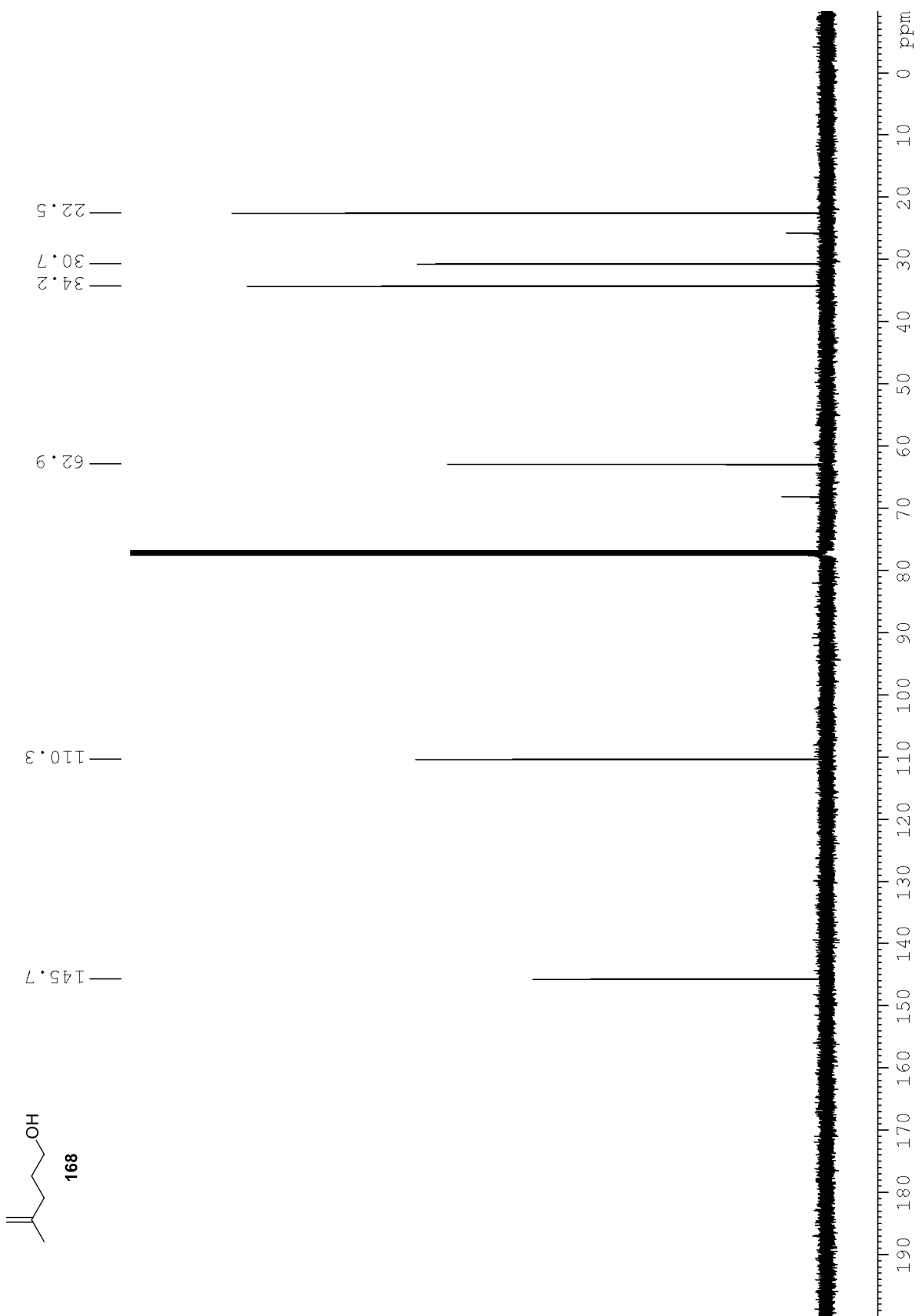


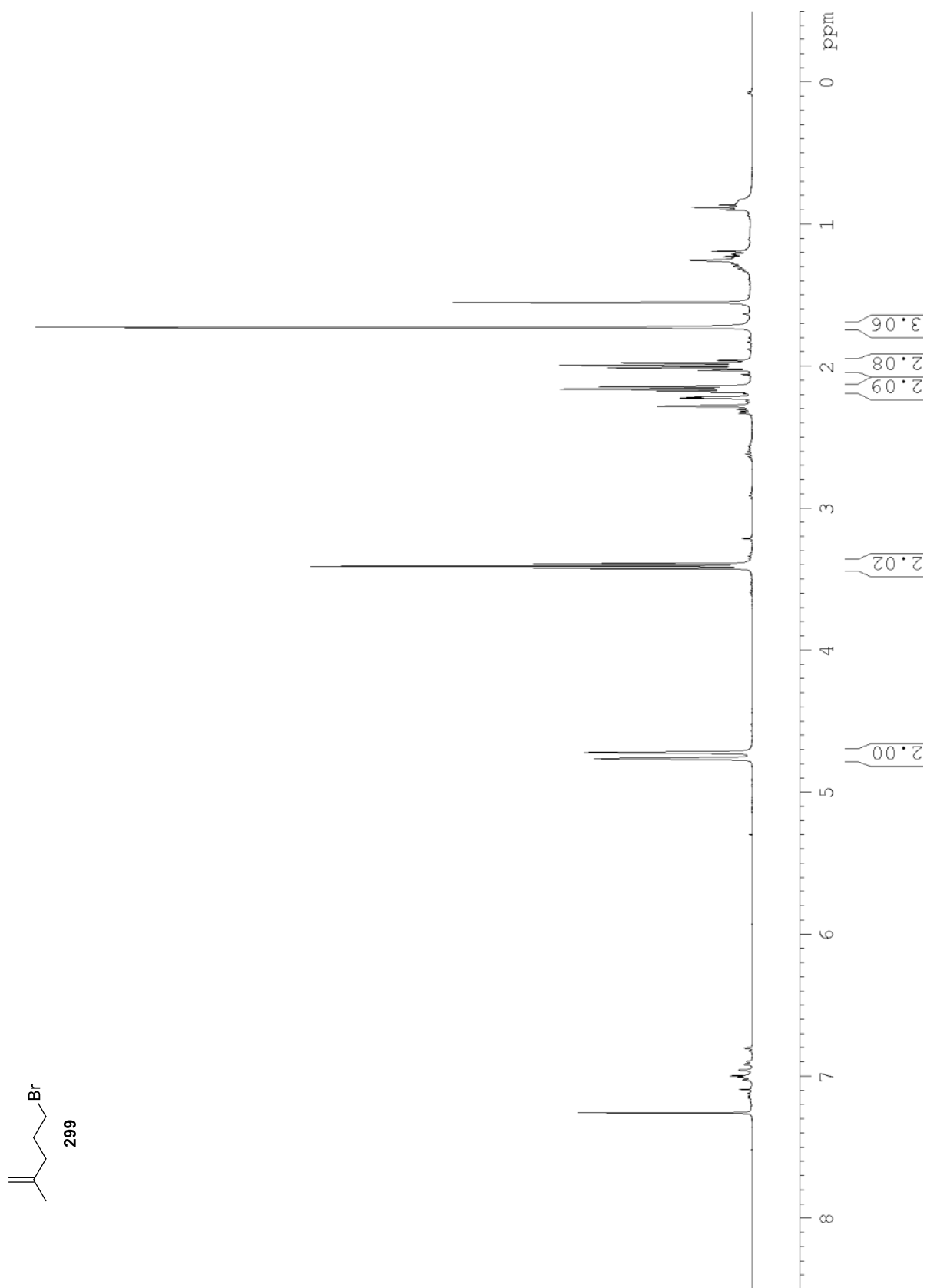
6.3 NMR-Spektren zu 4.4

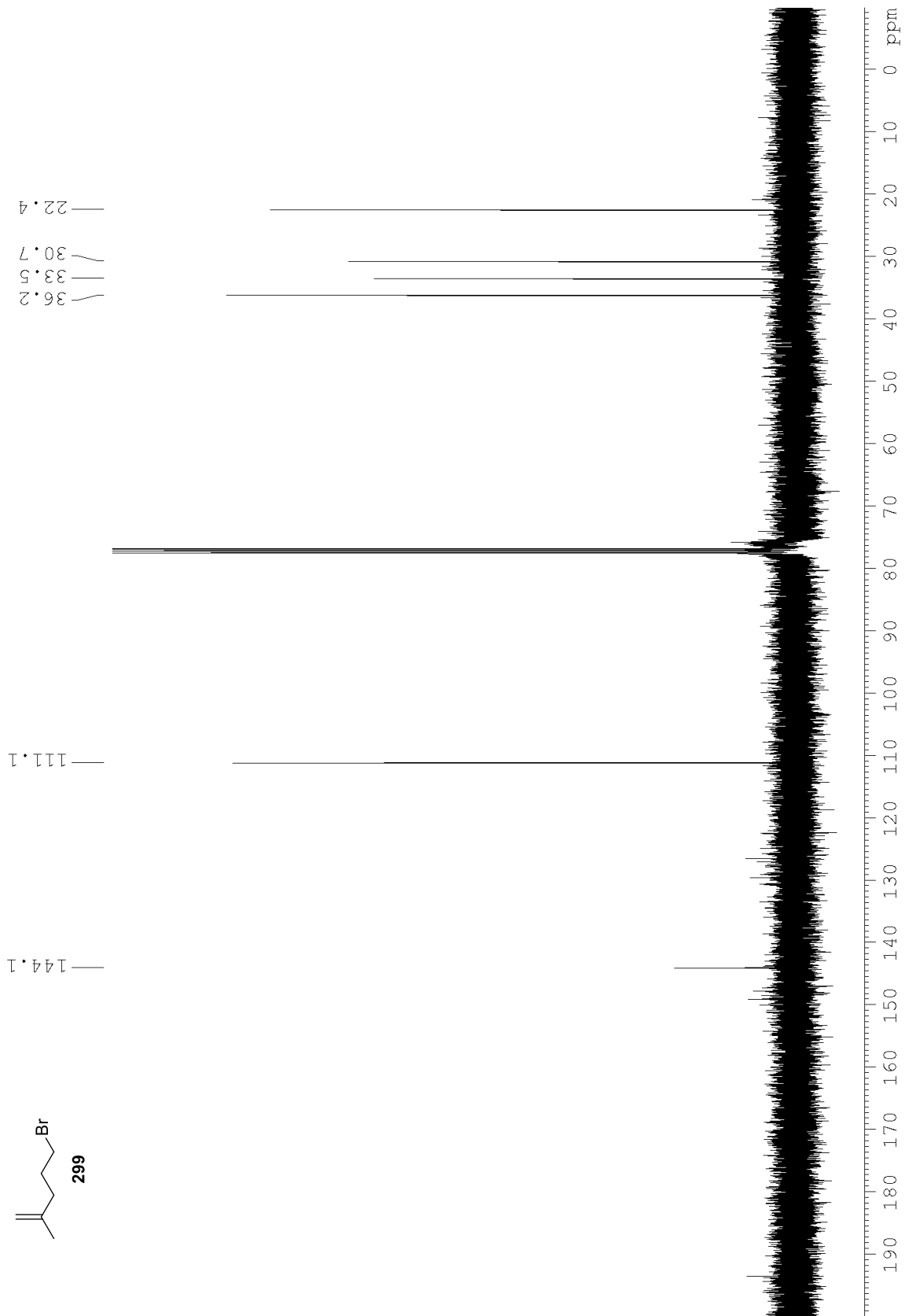


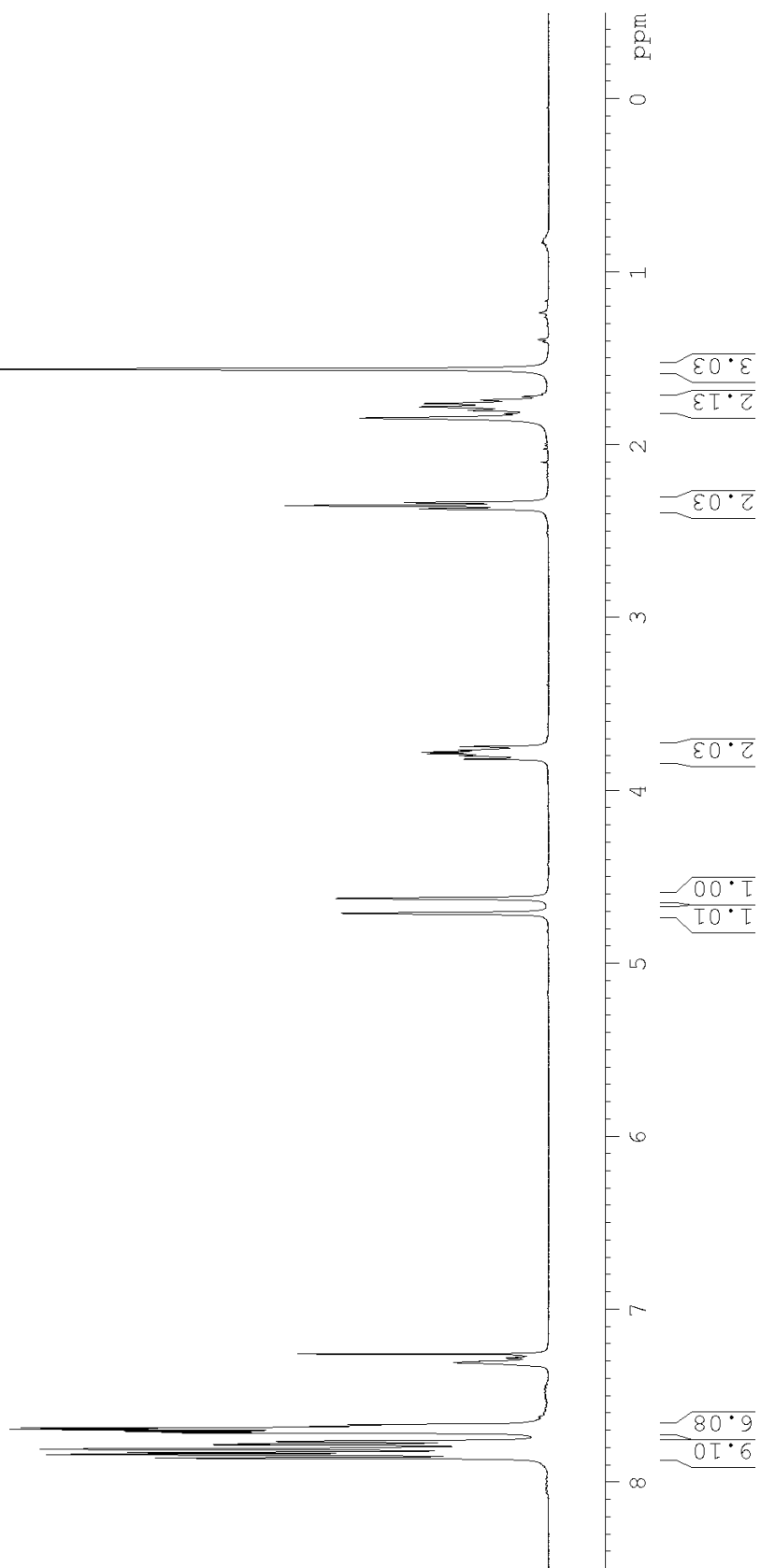
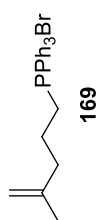


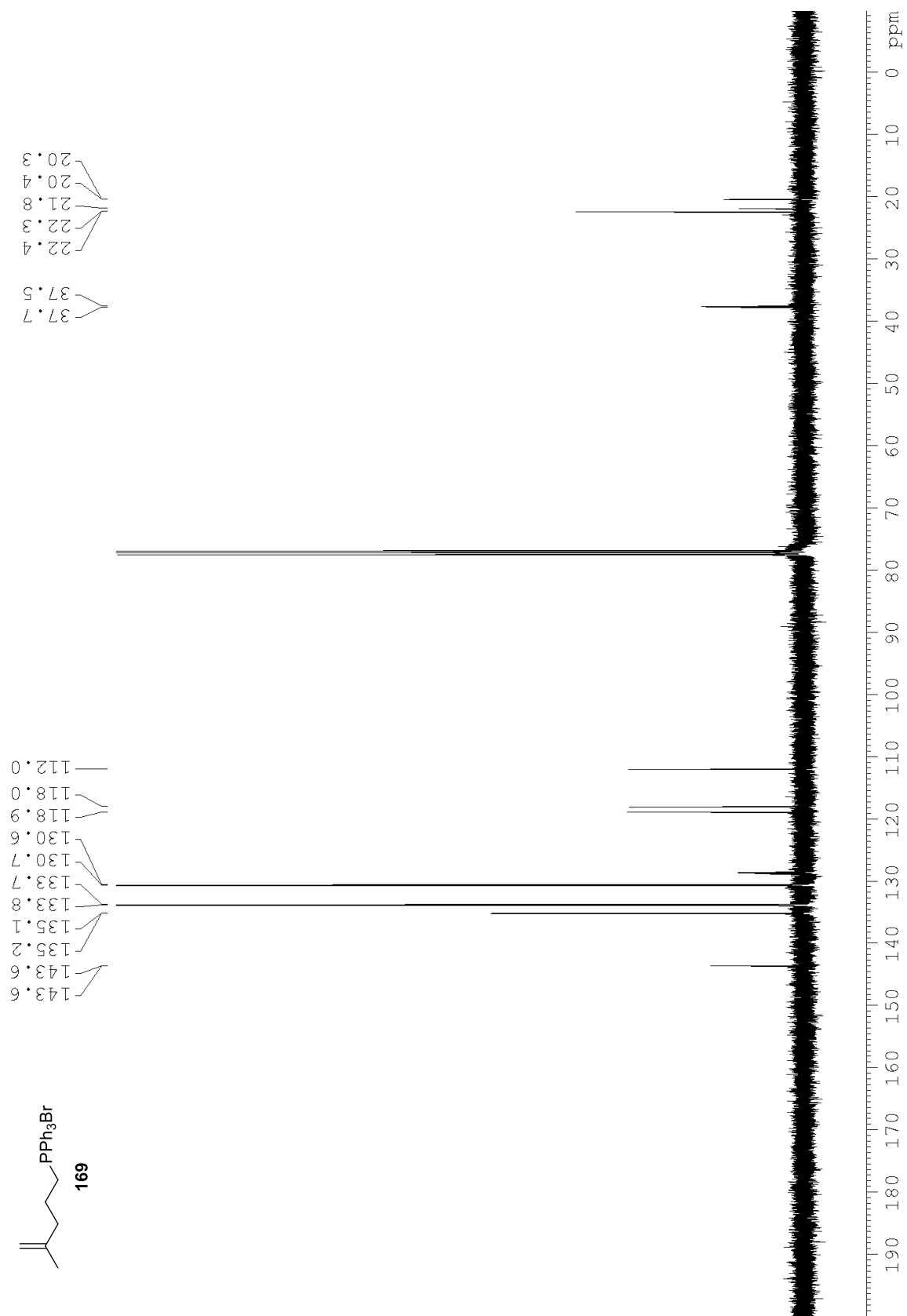


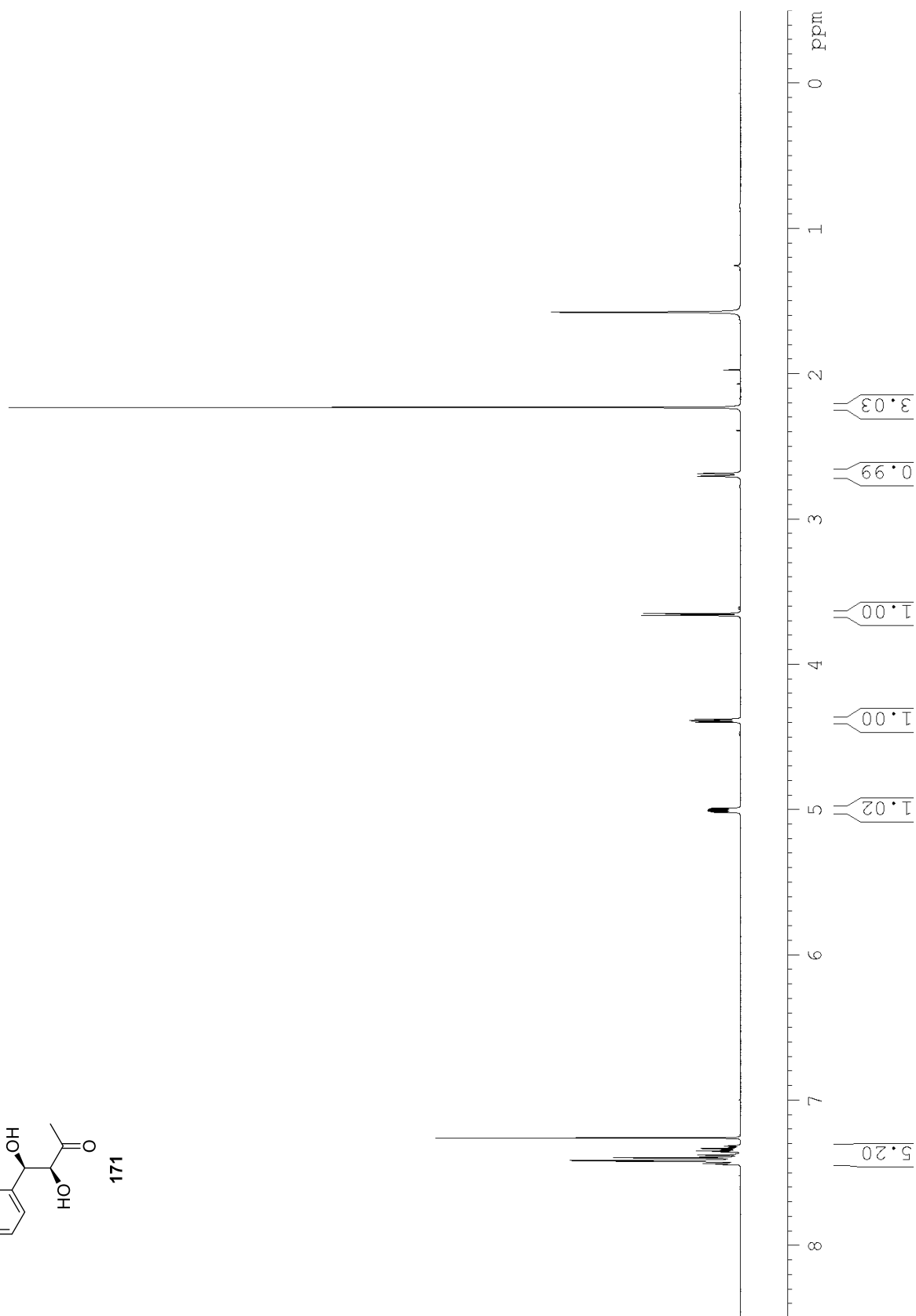
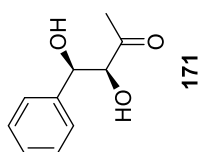


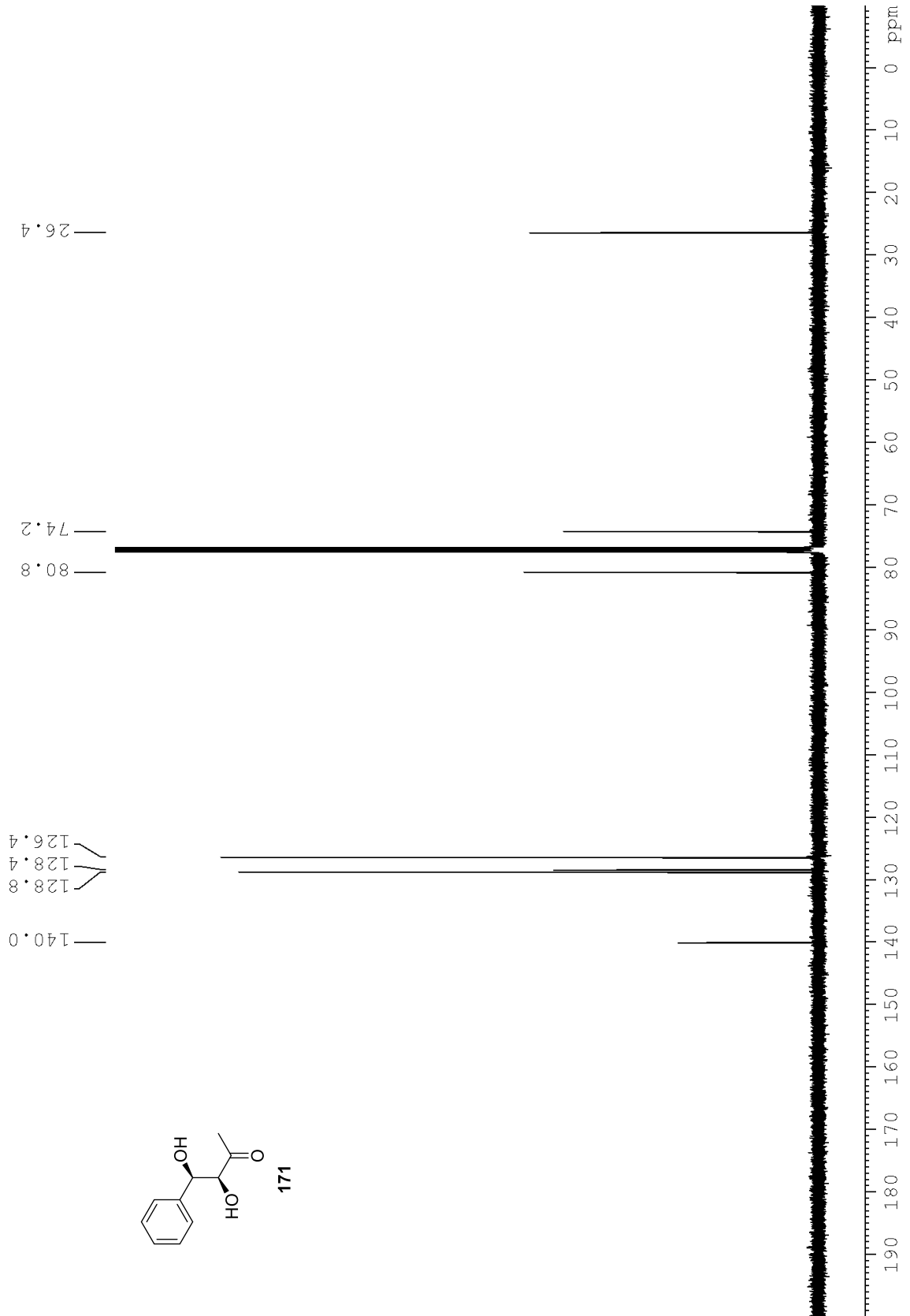


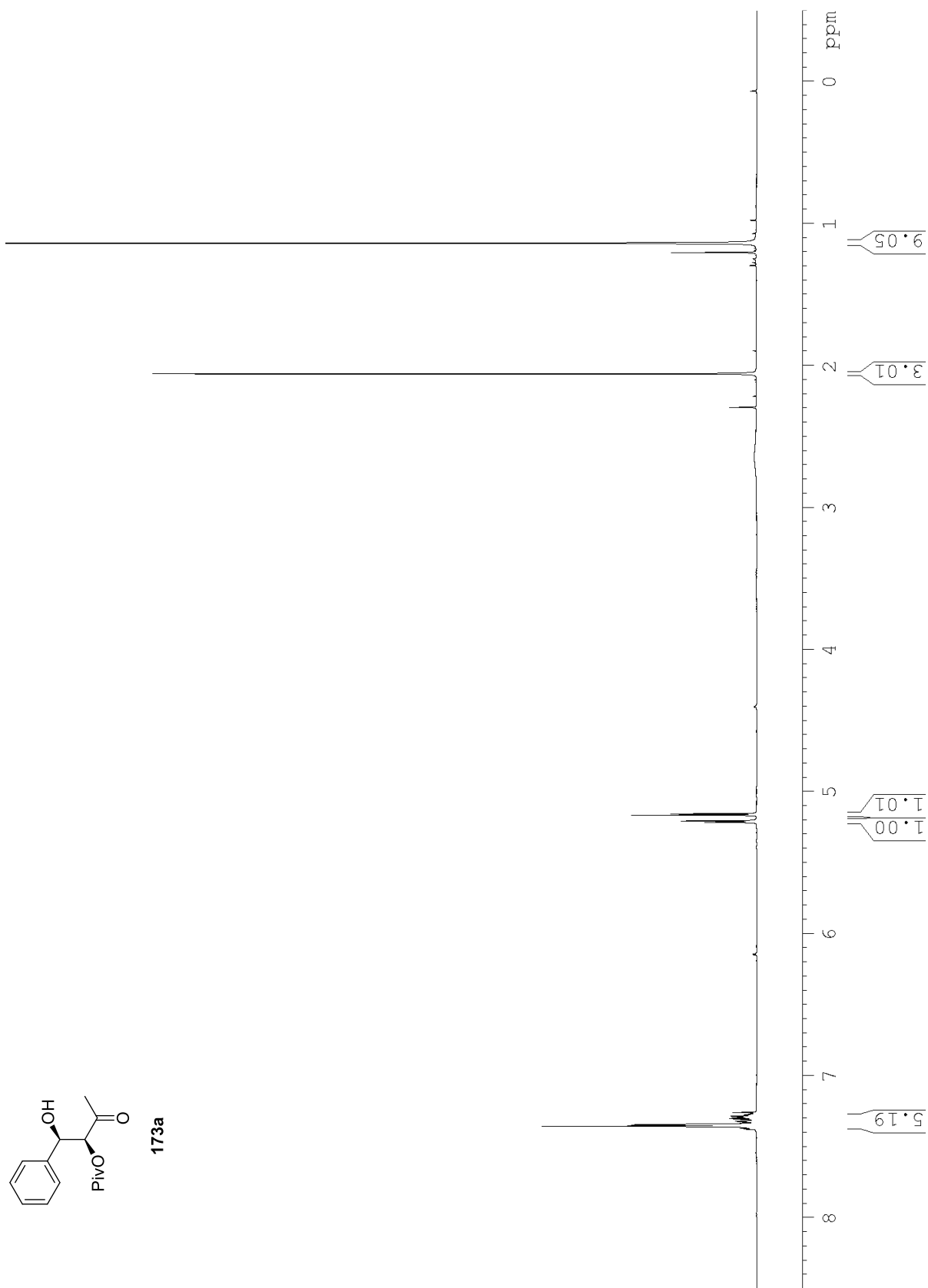


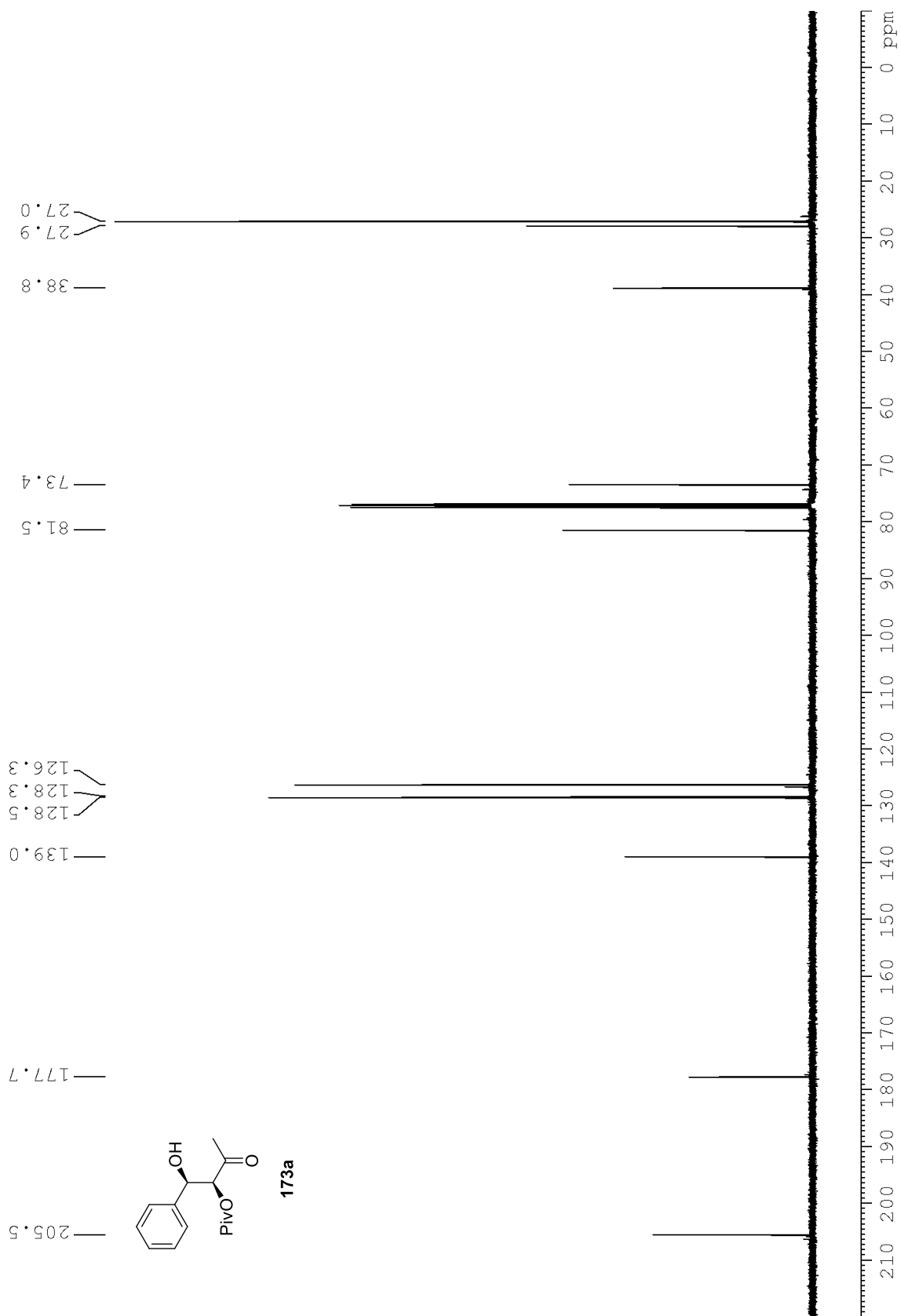


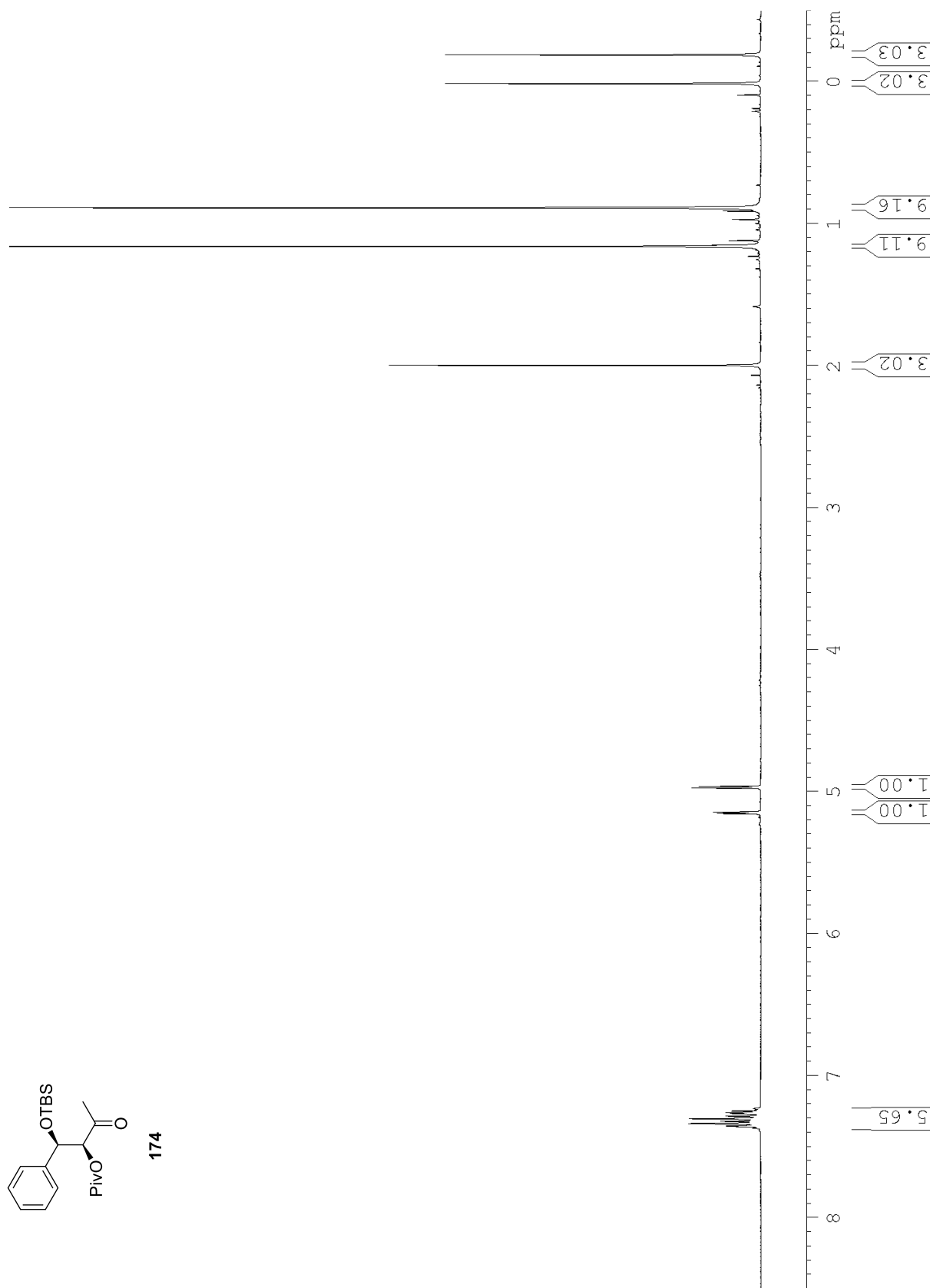
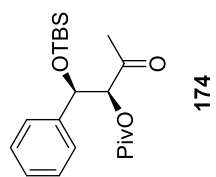


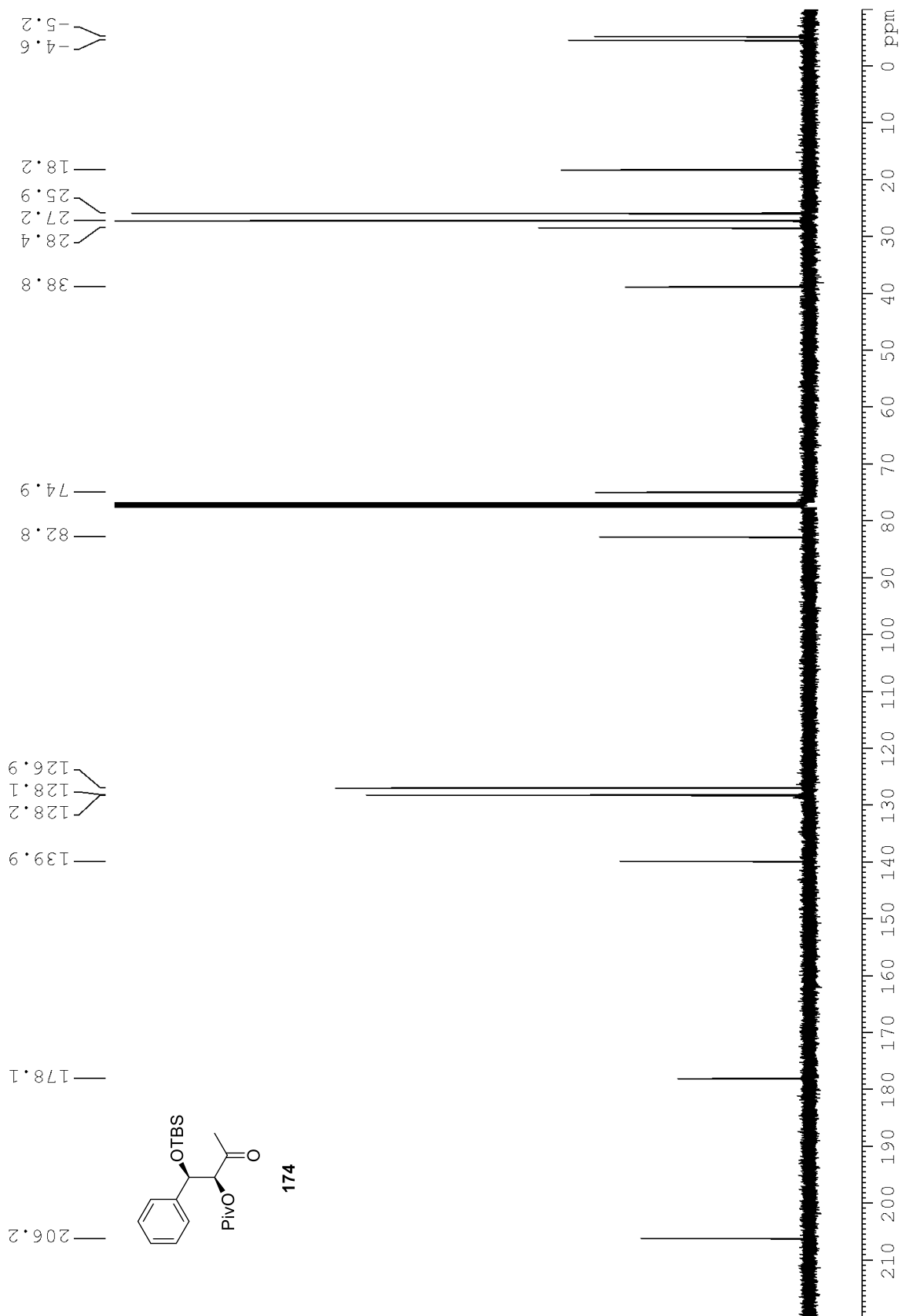


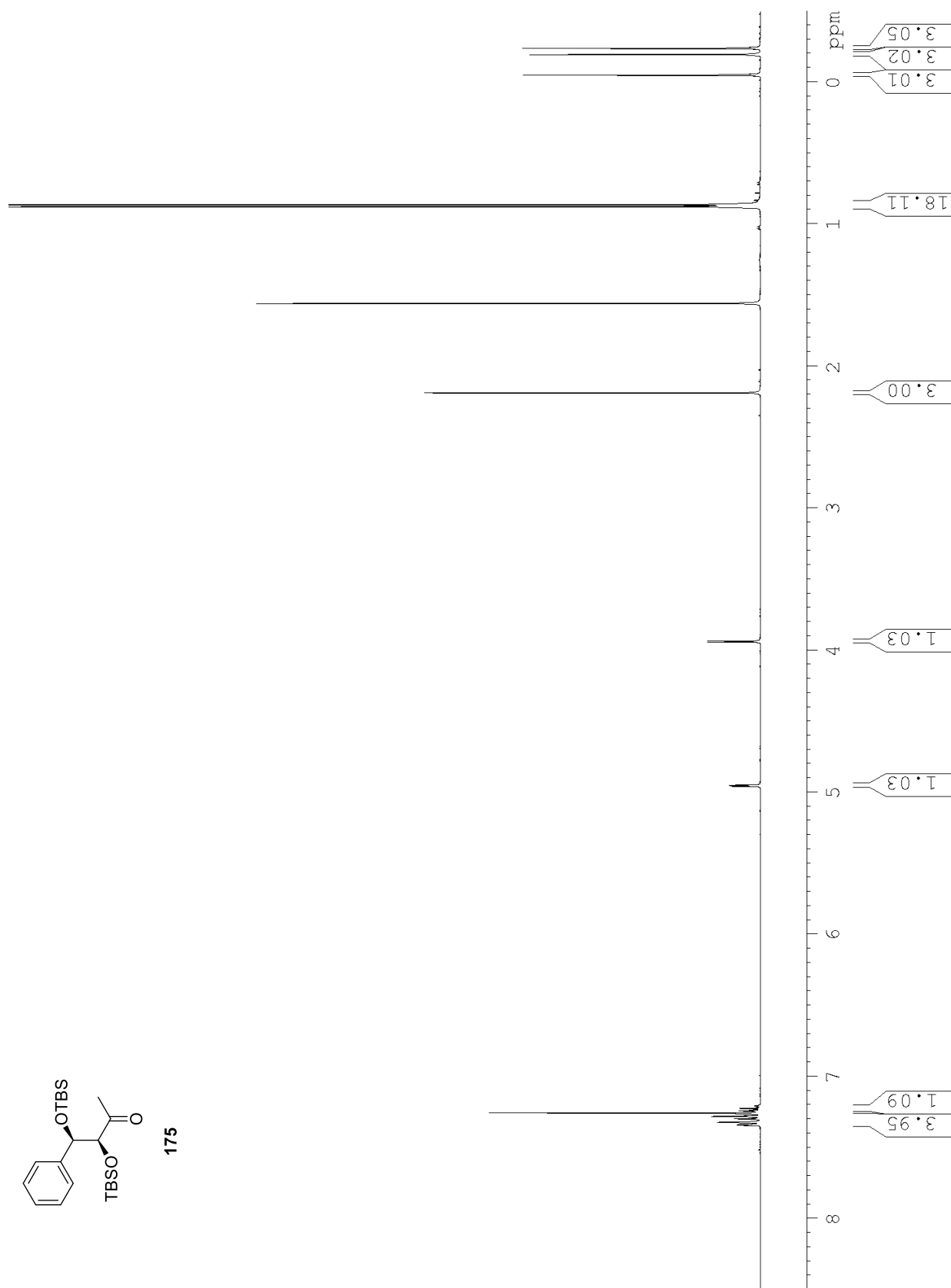


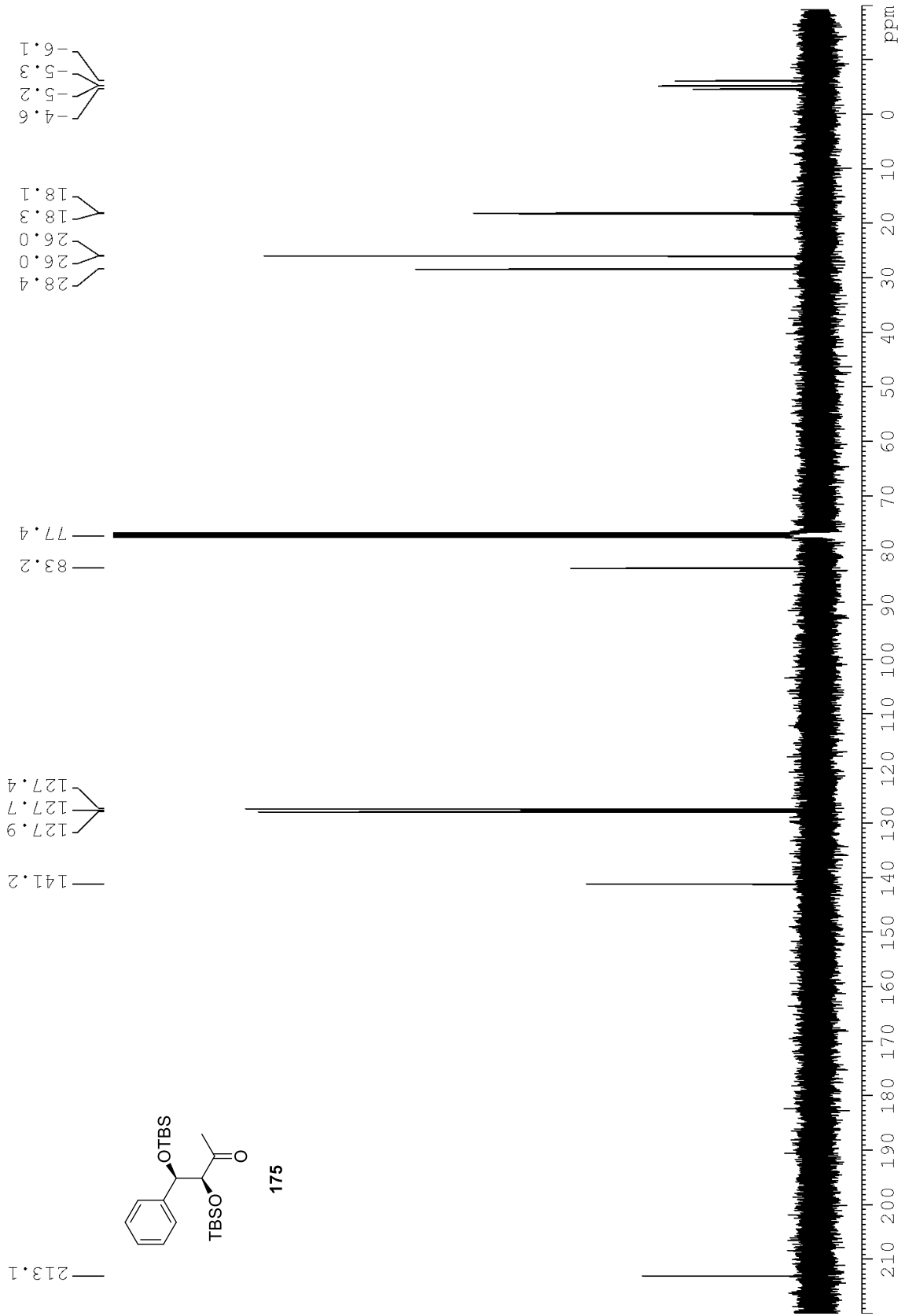


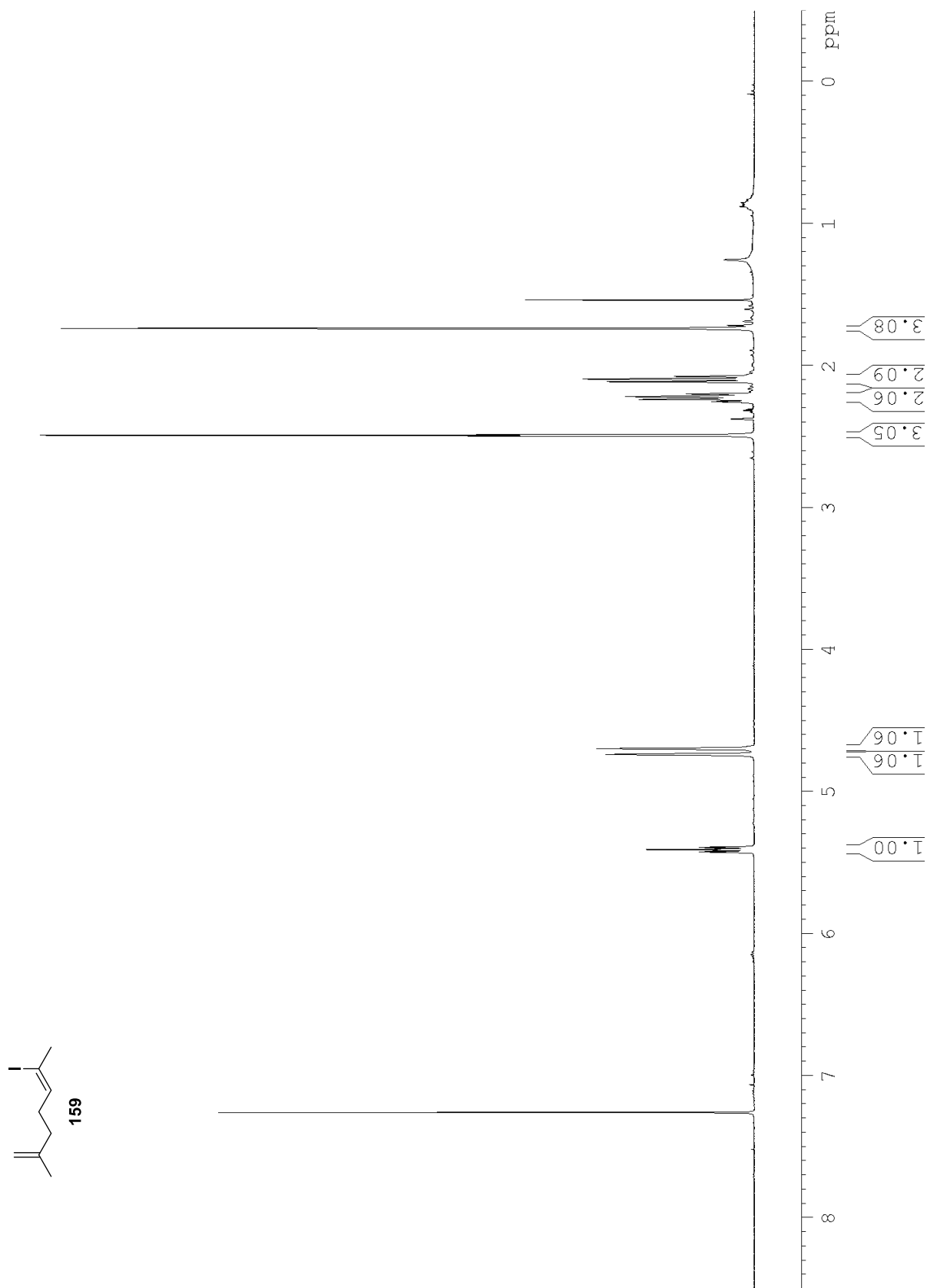


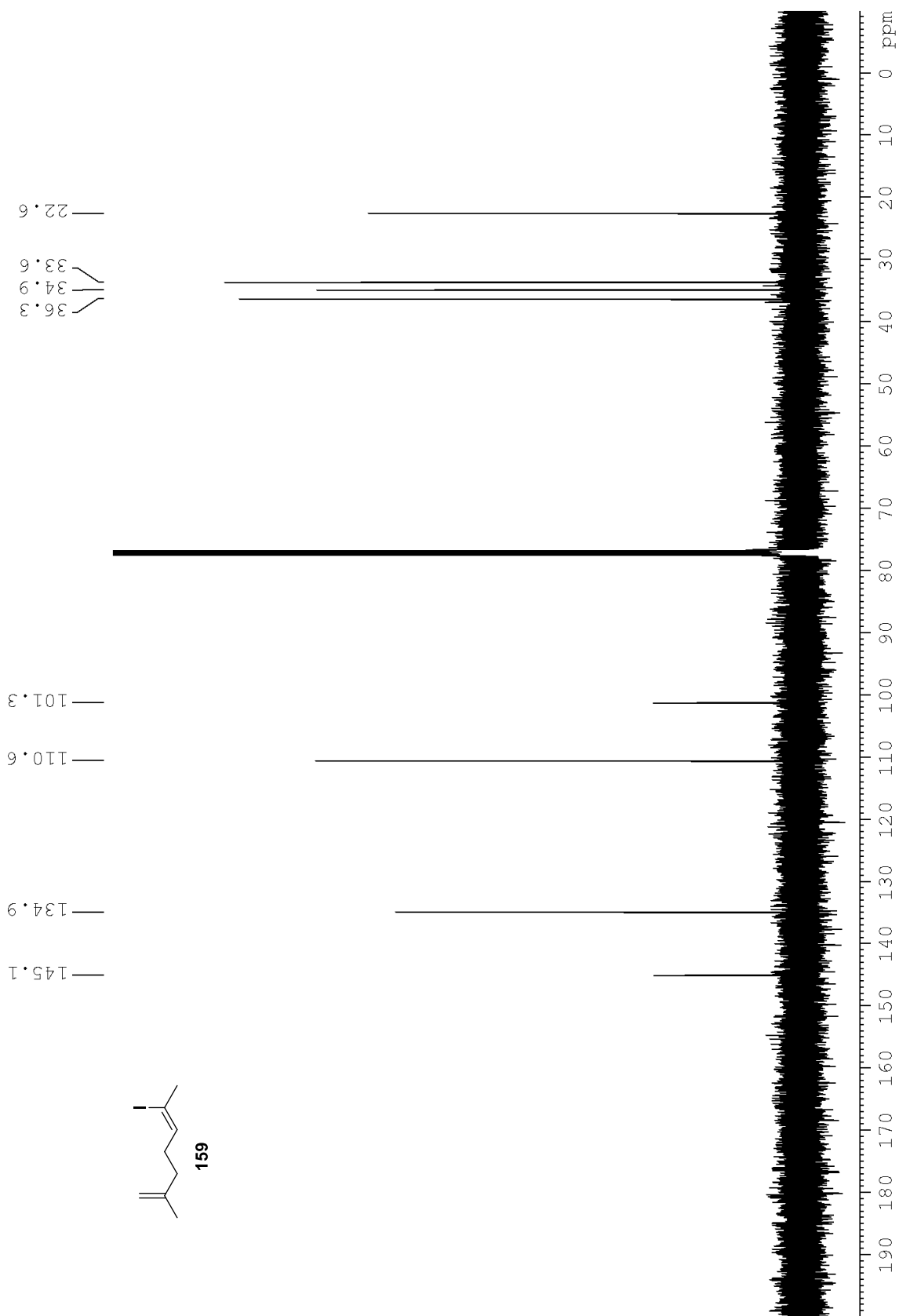


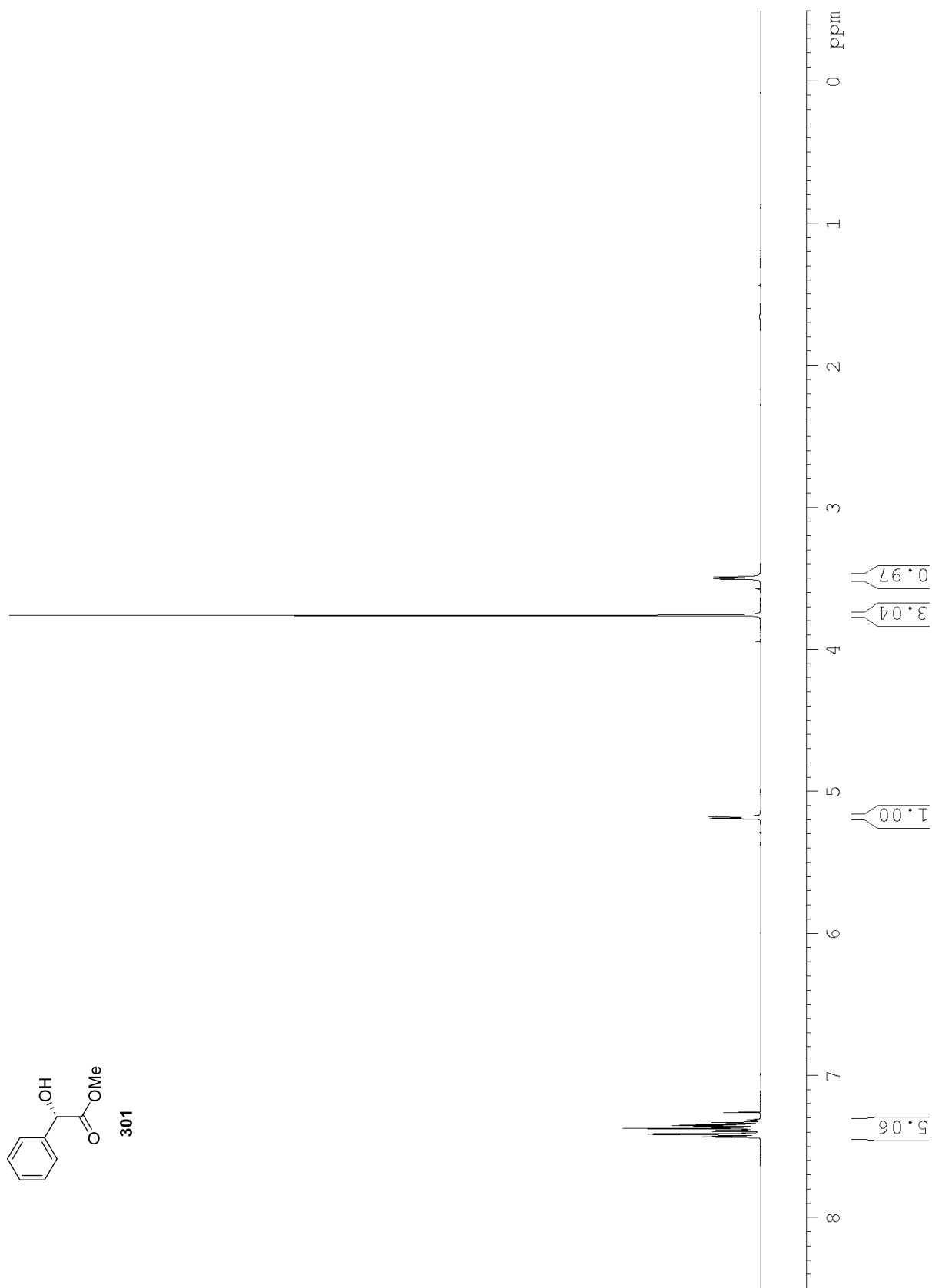


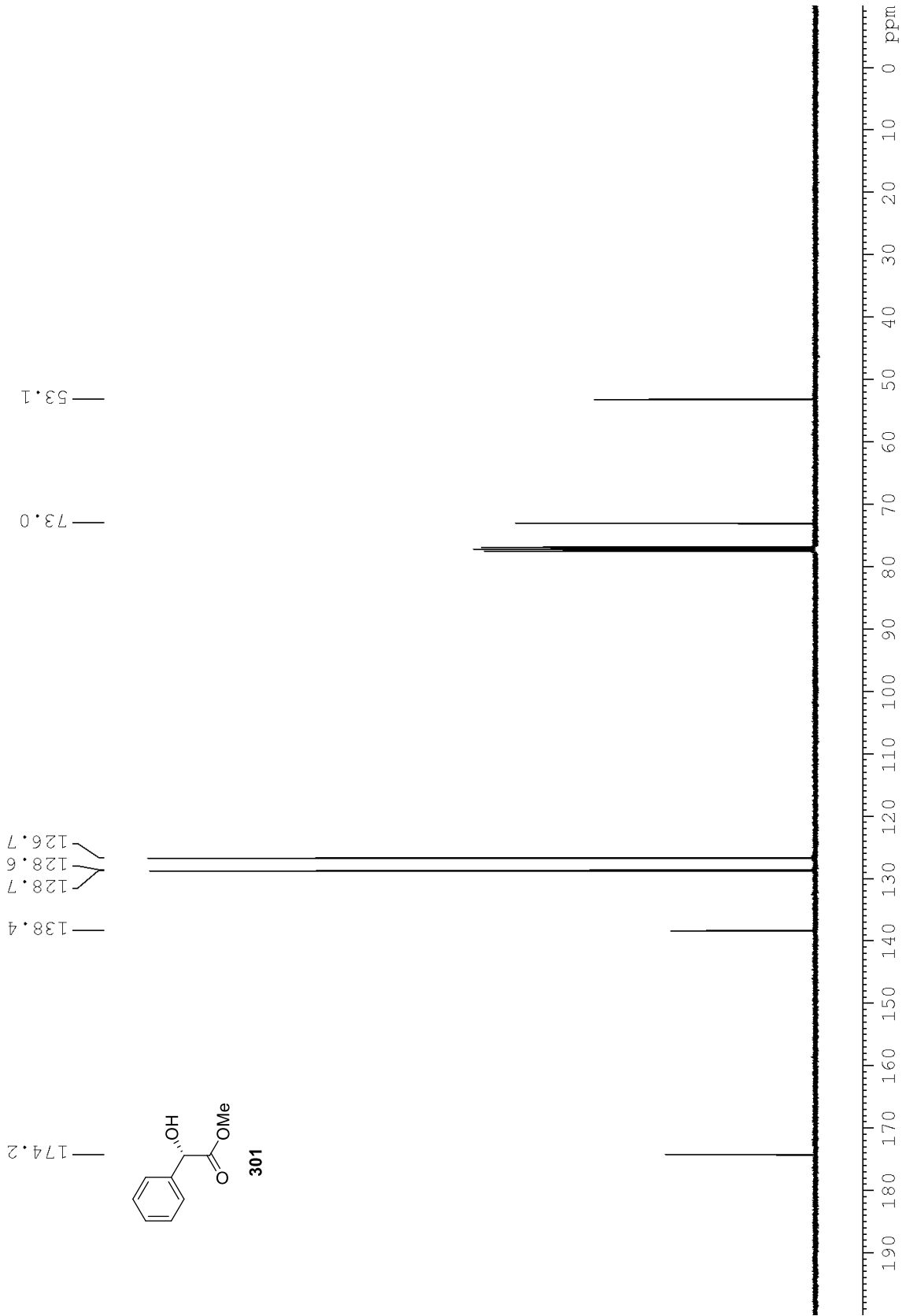


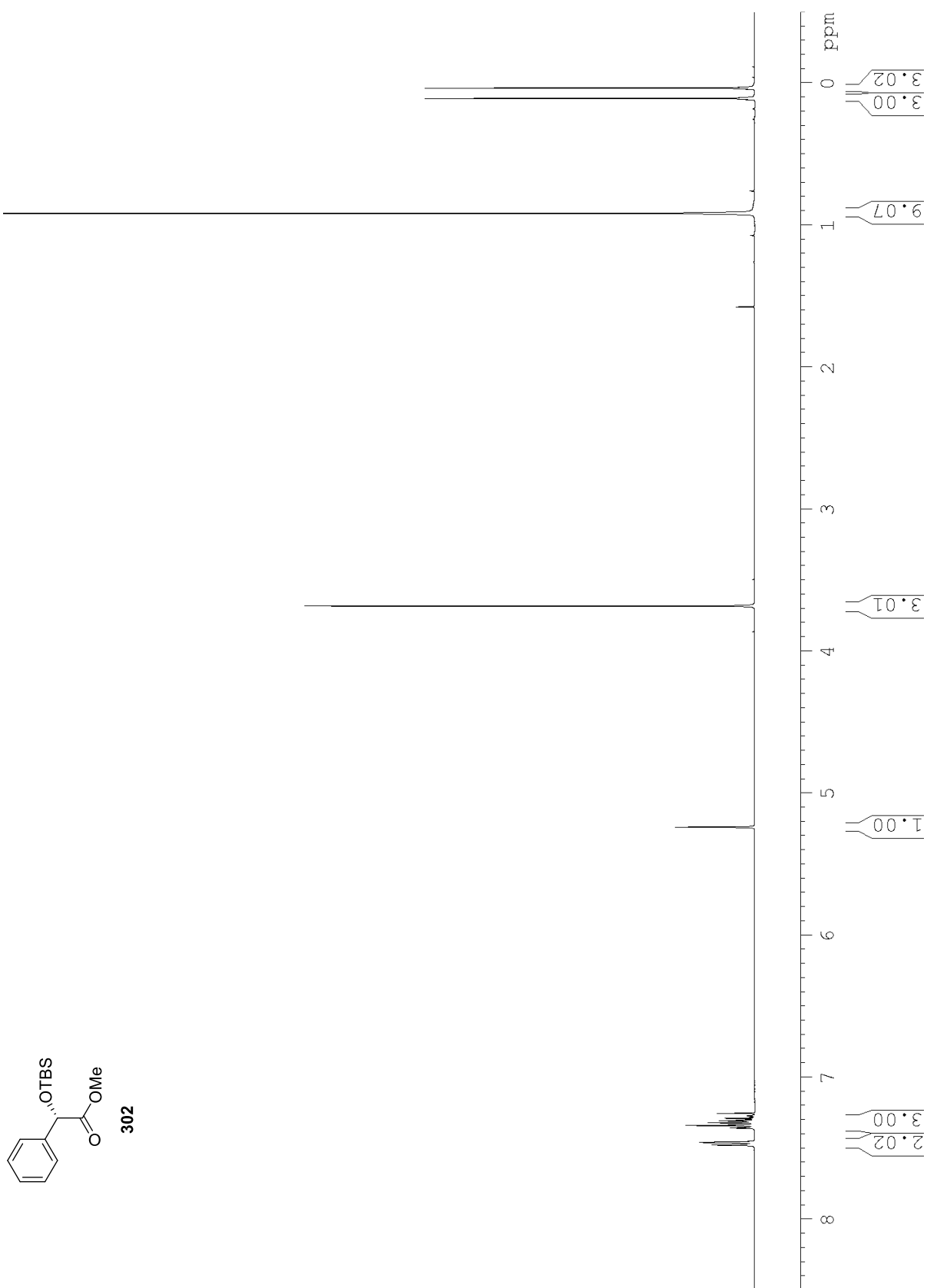


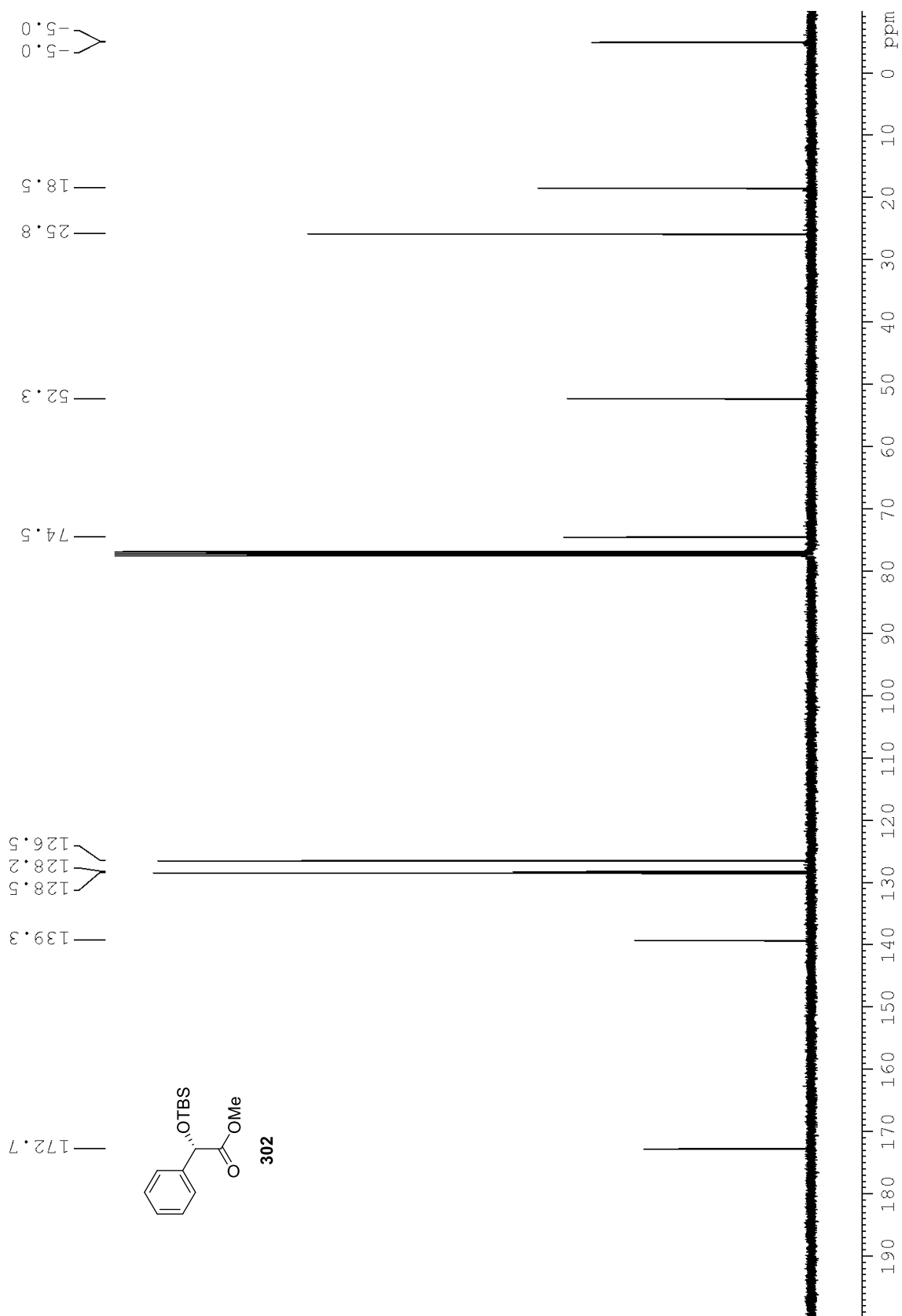


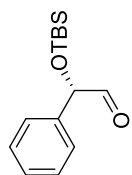




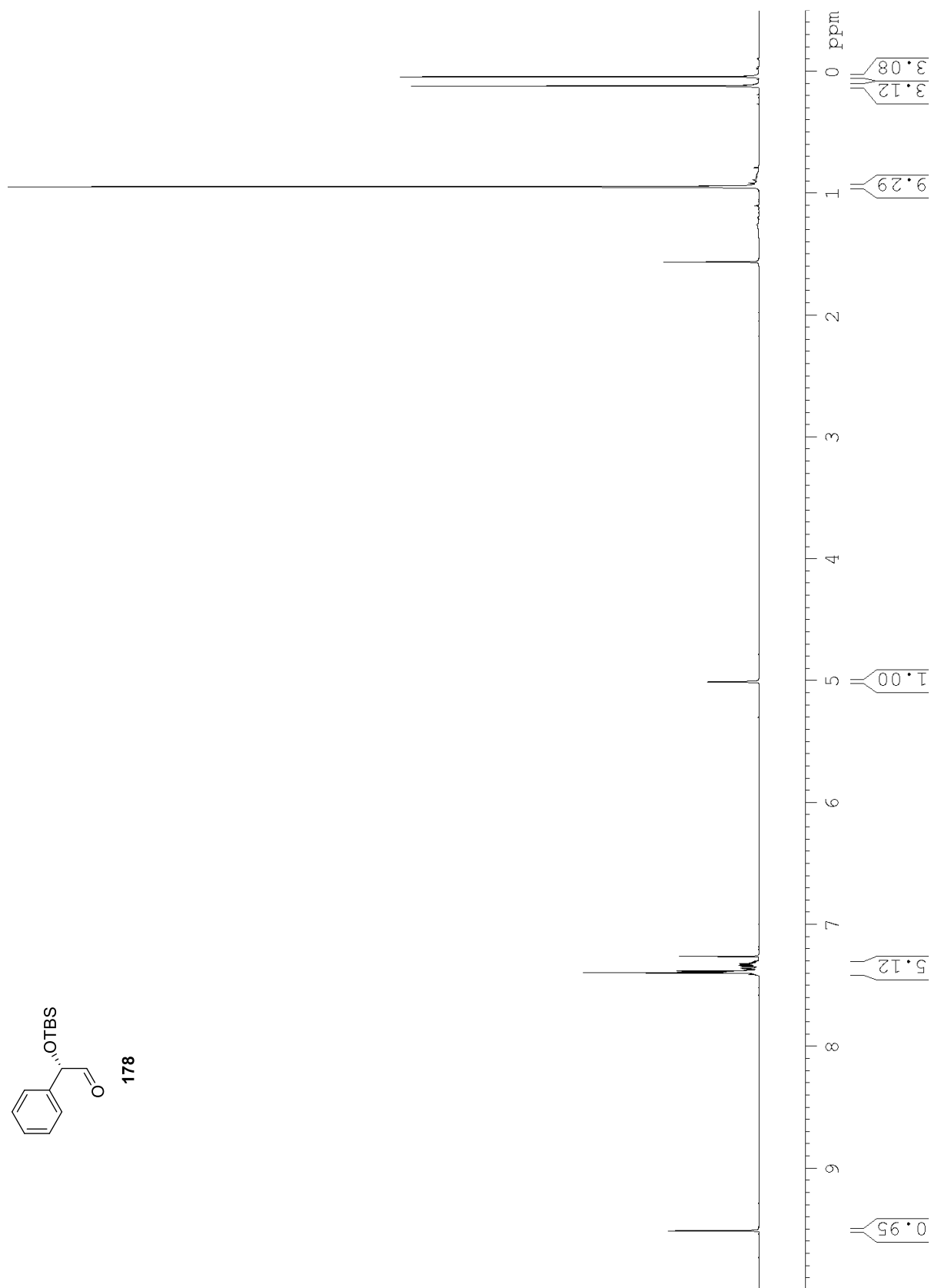


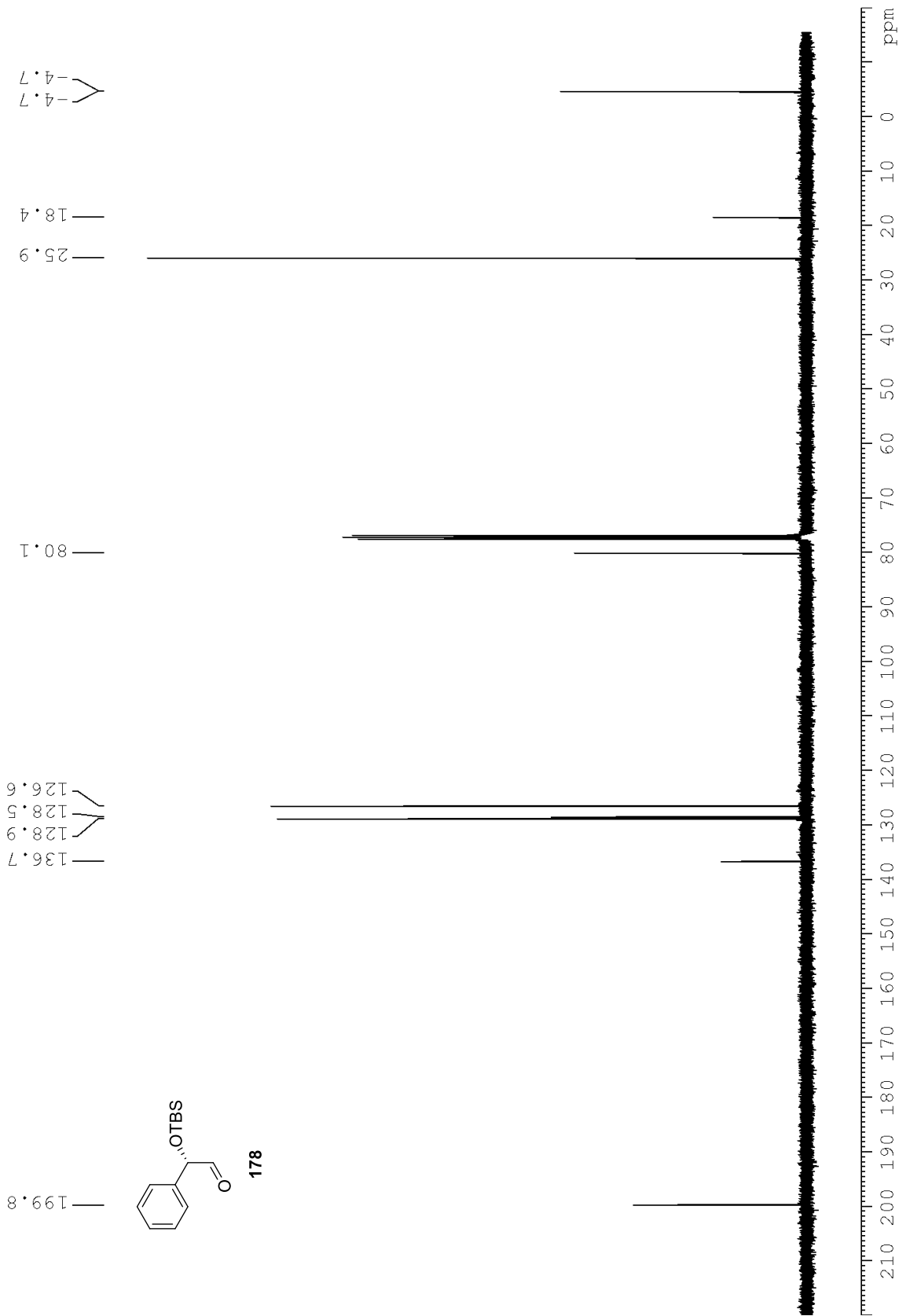


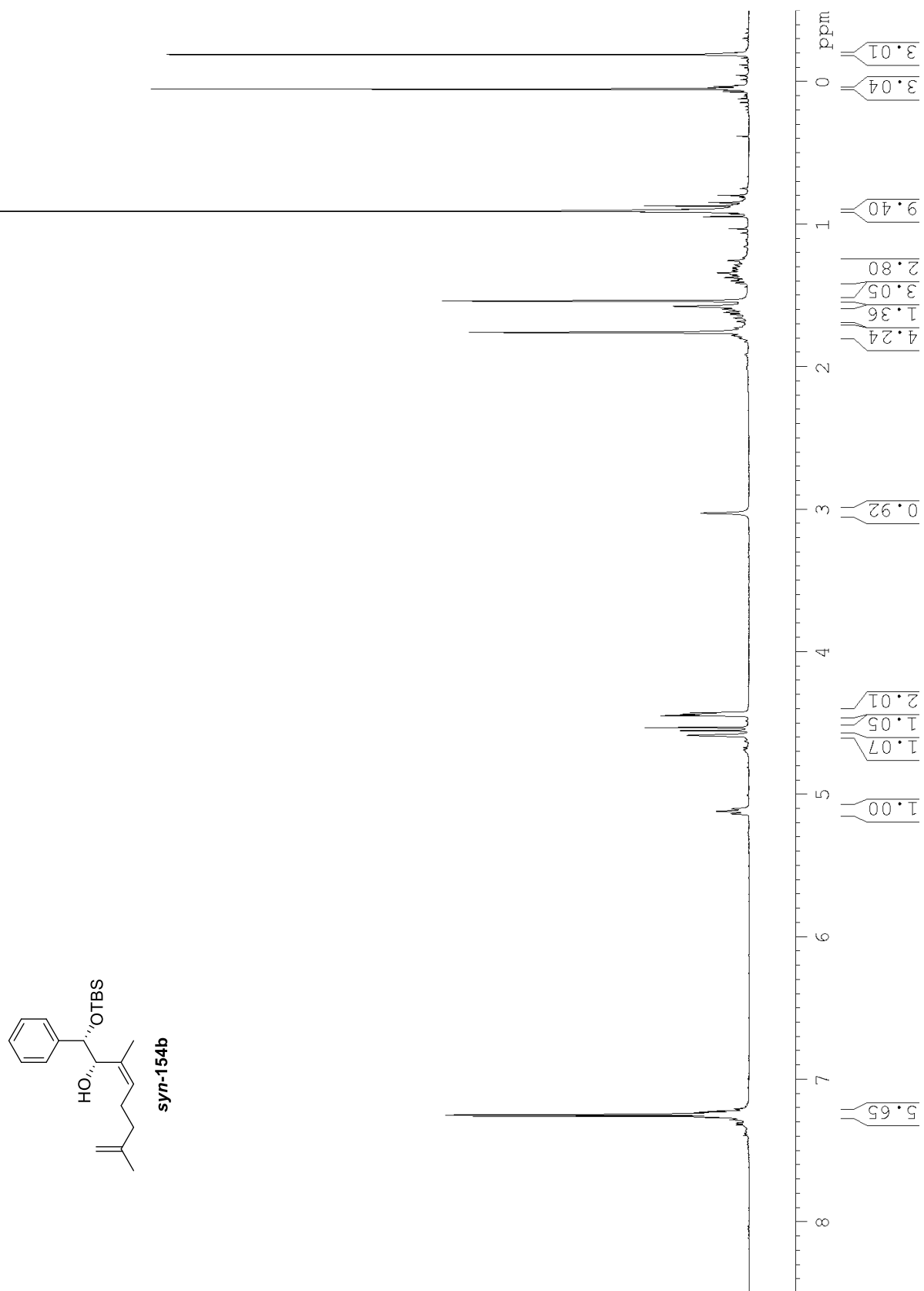


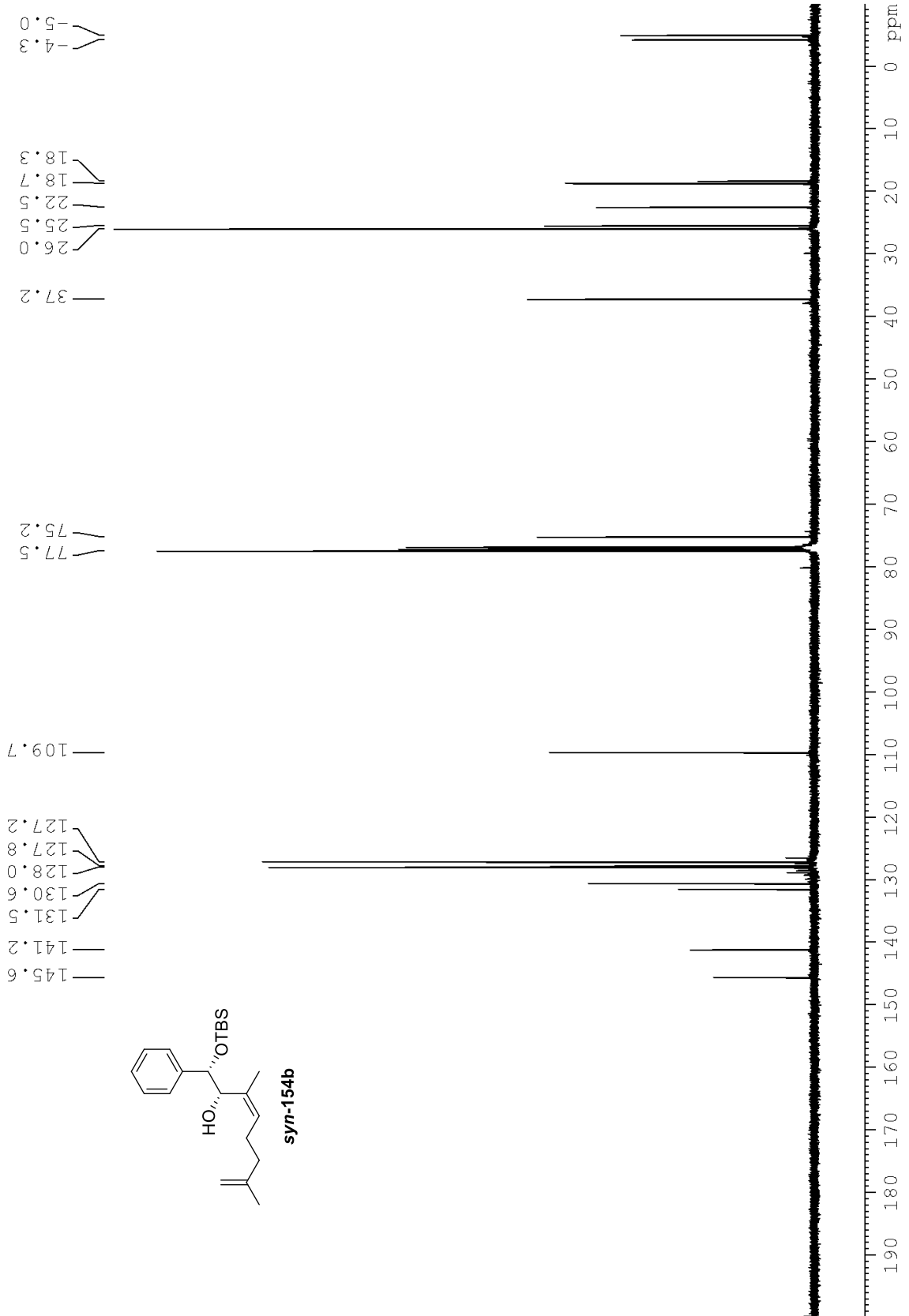


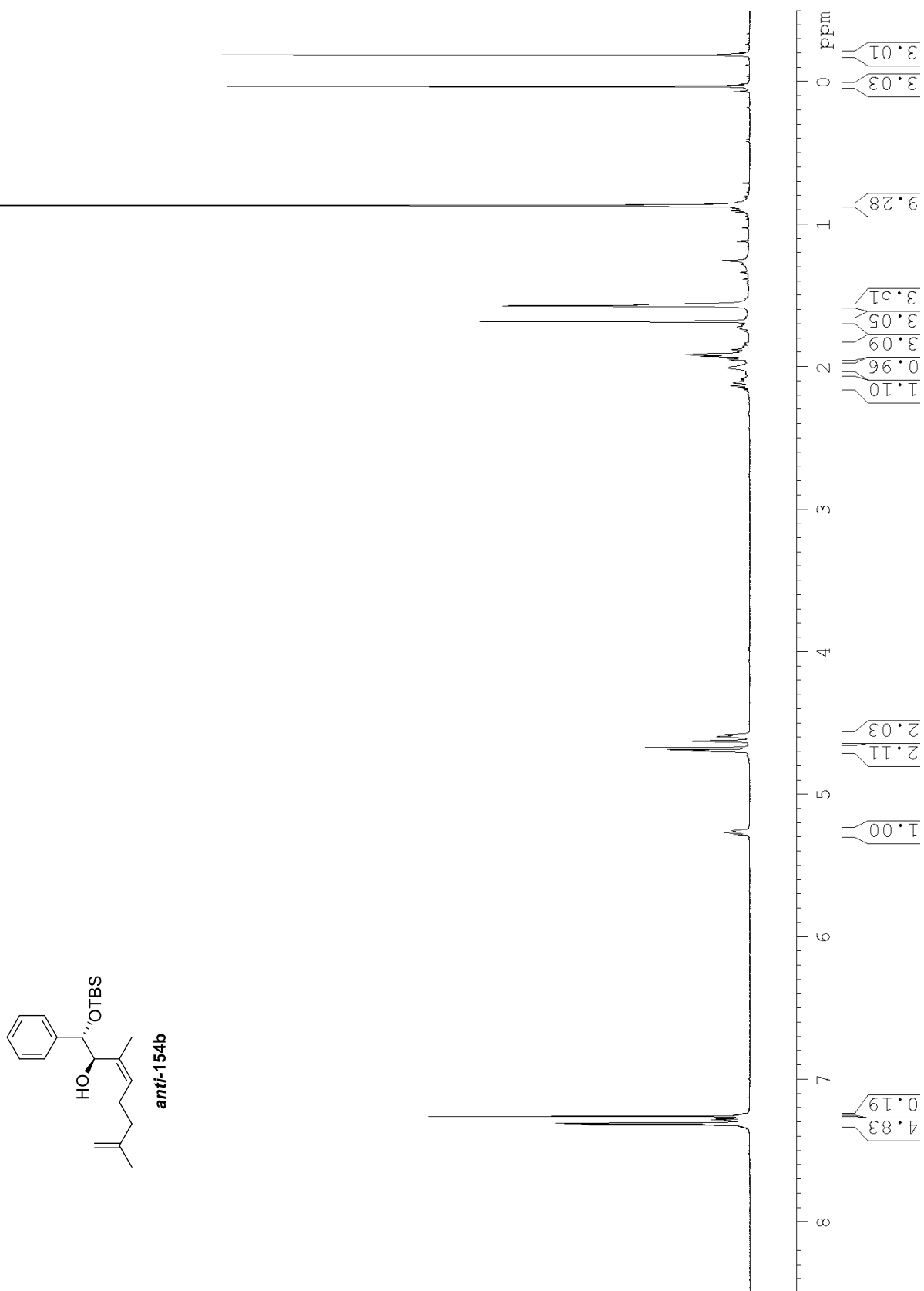
178

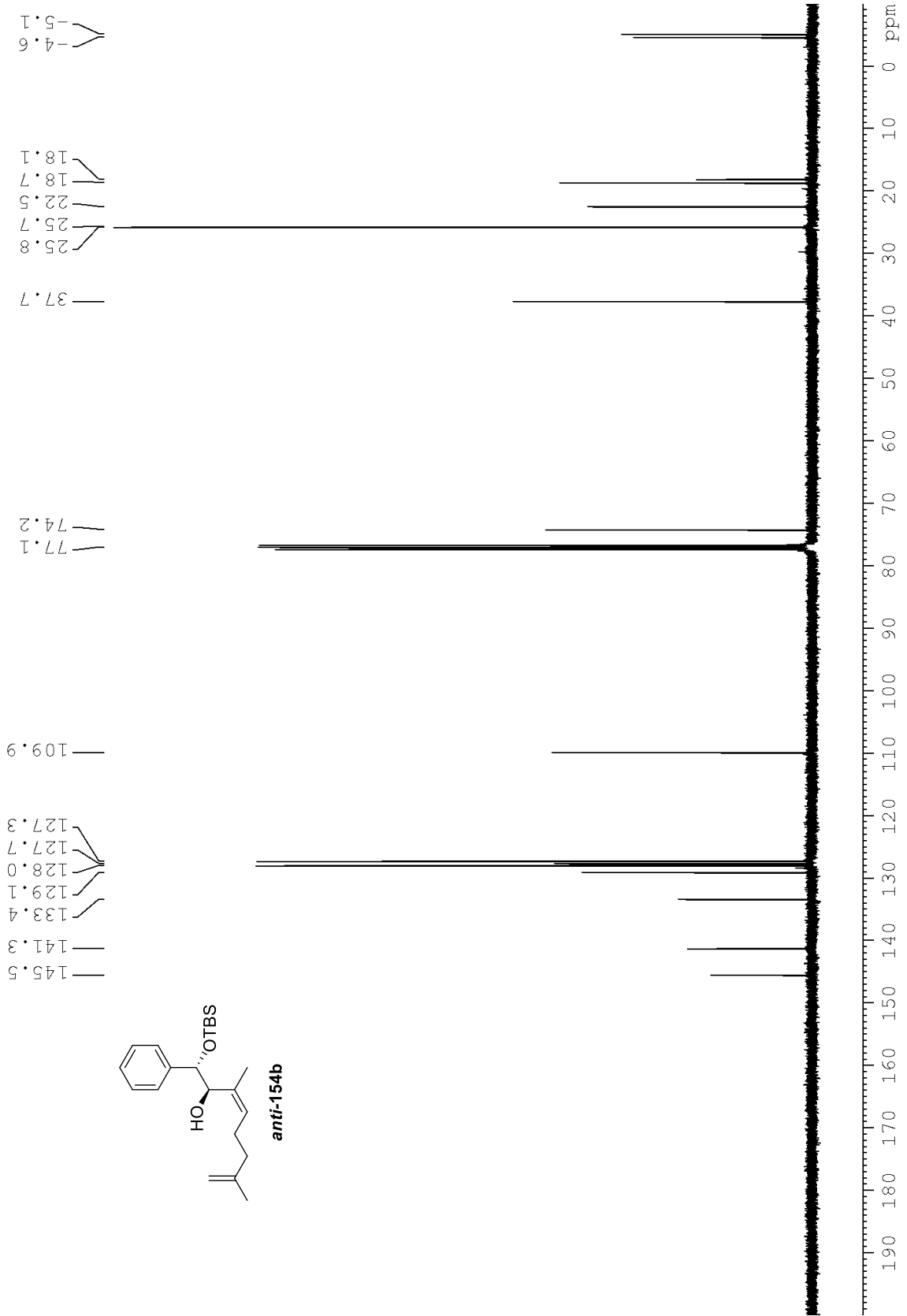


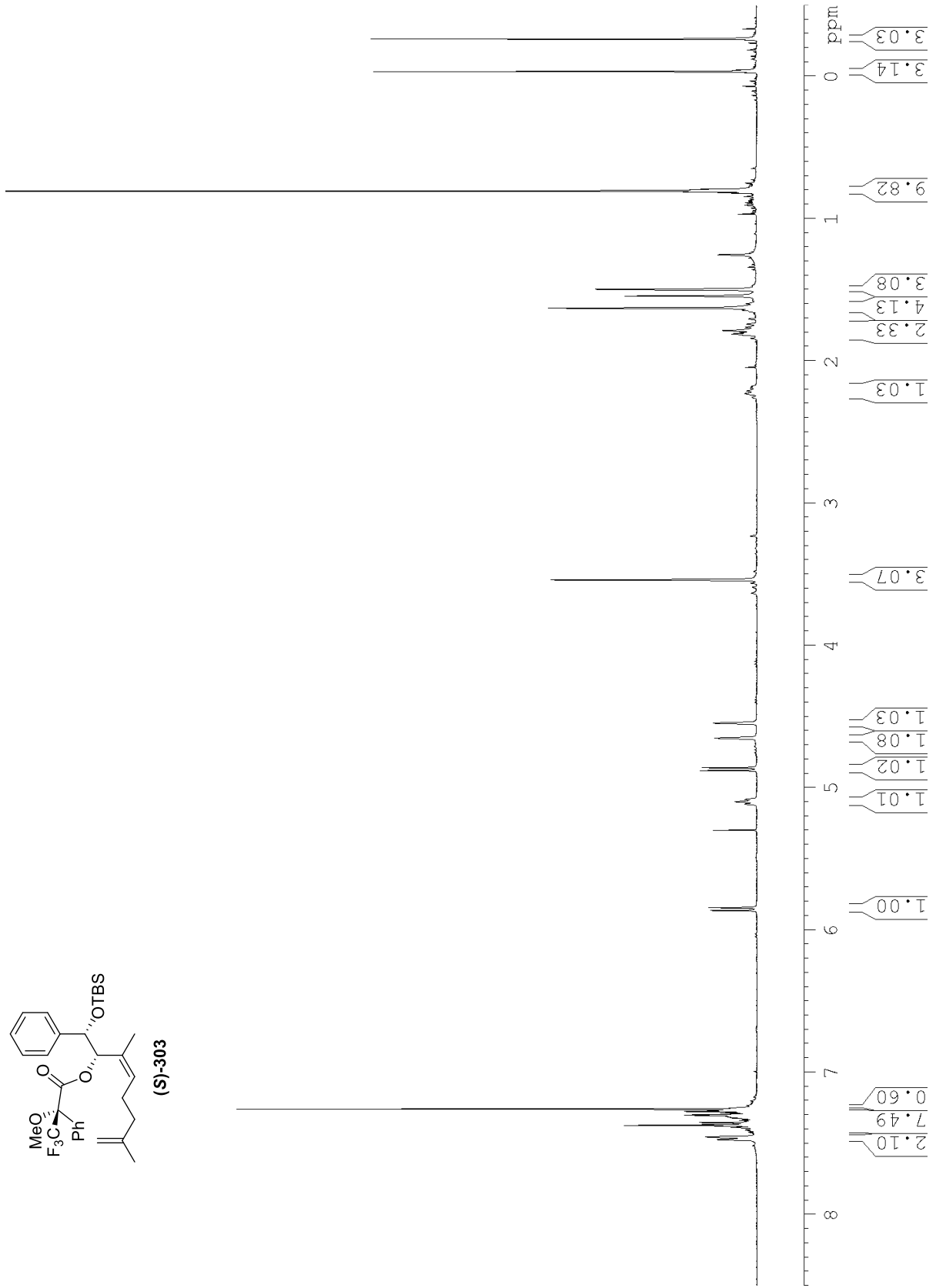
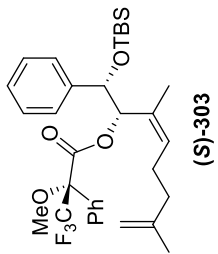


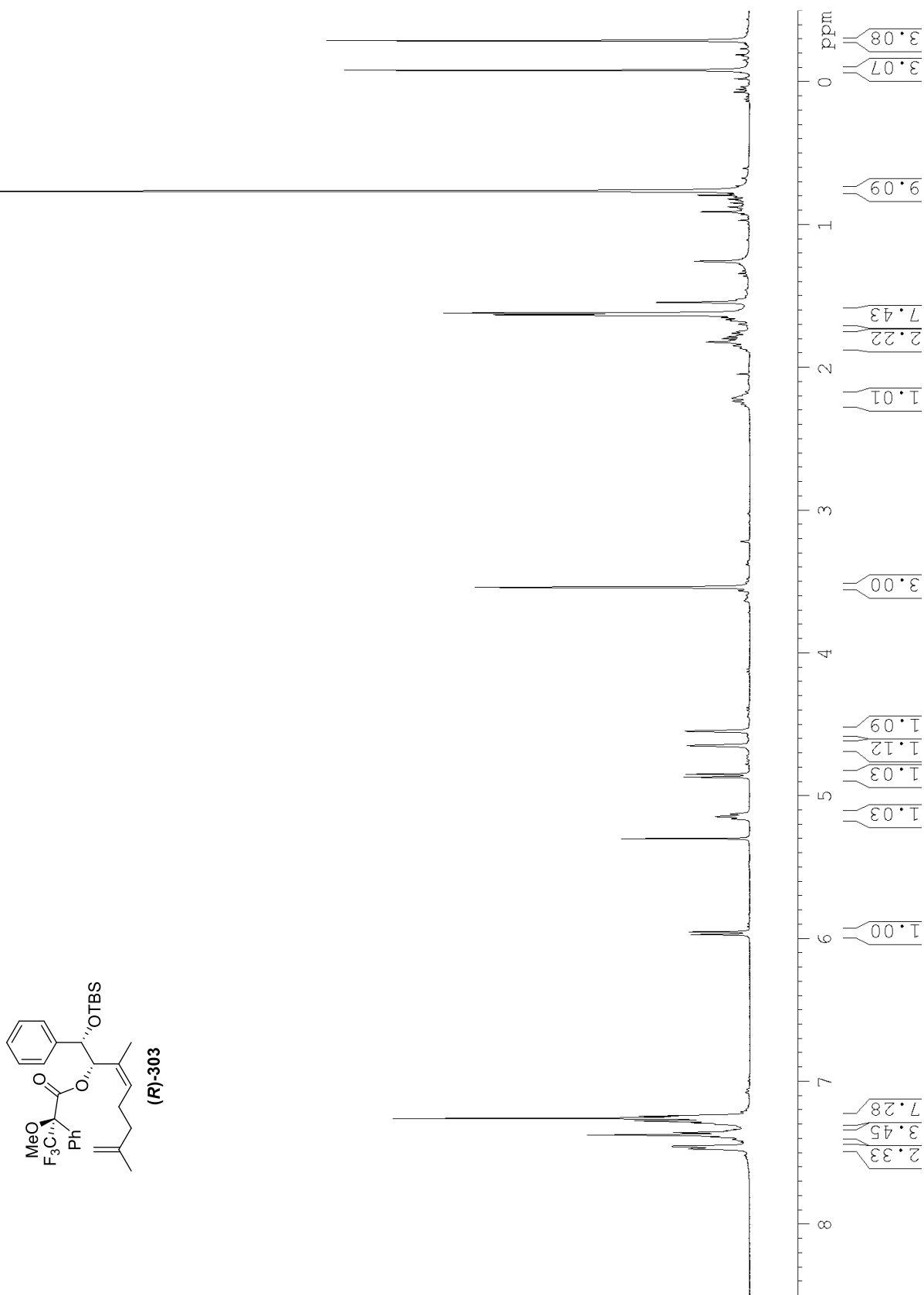


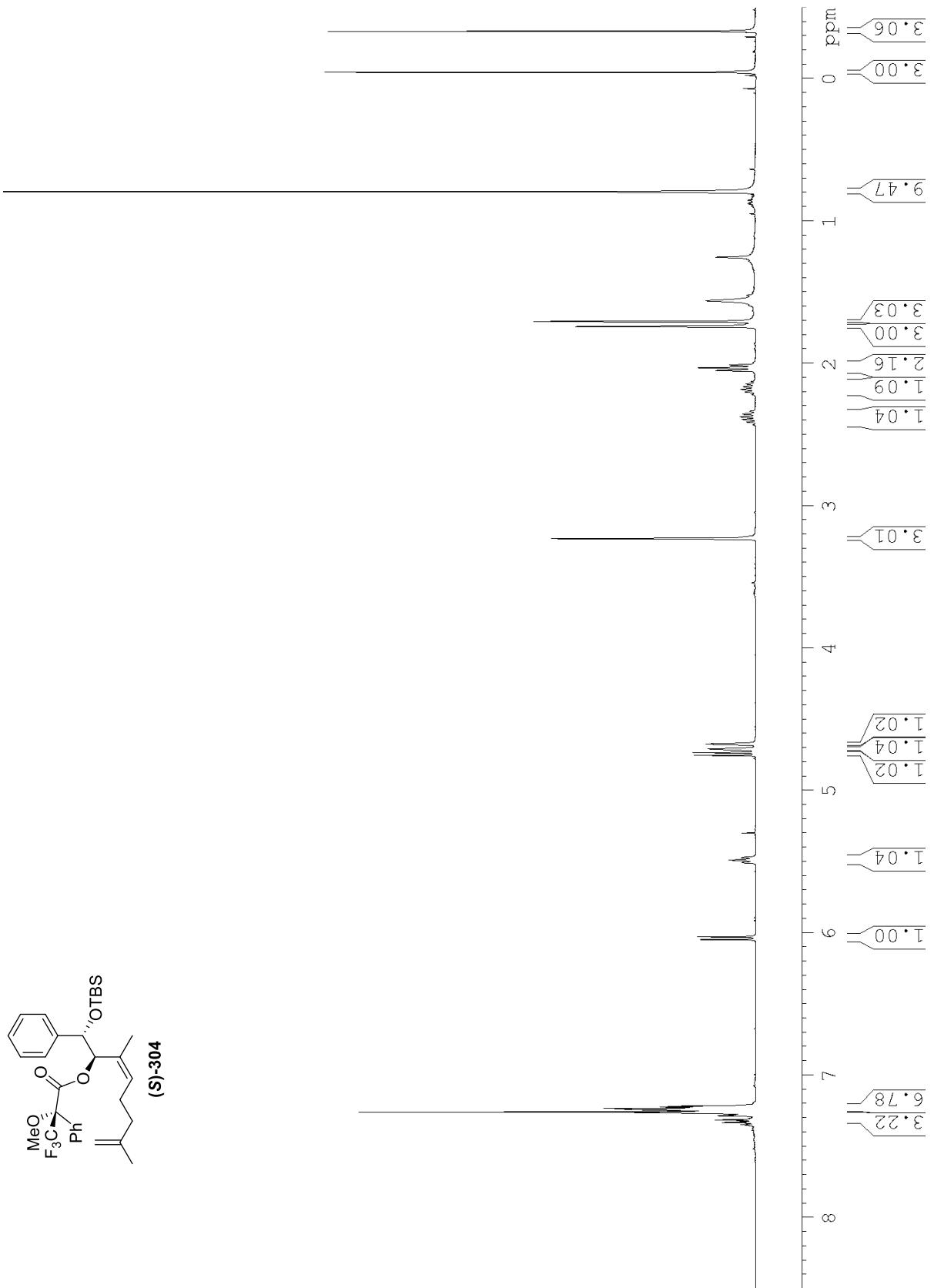


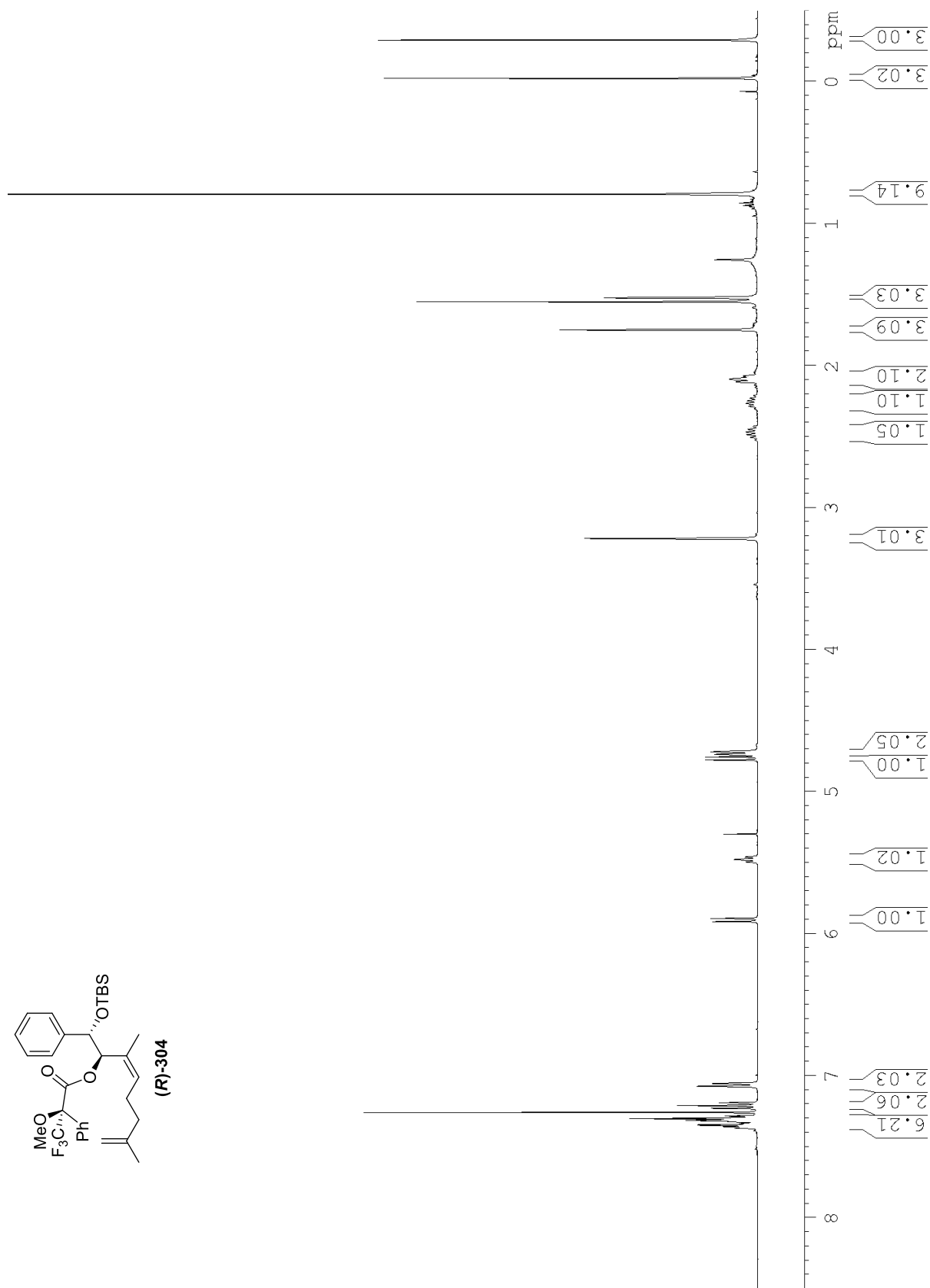
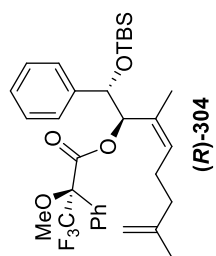


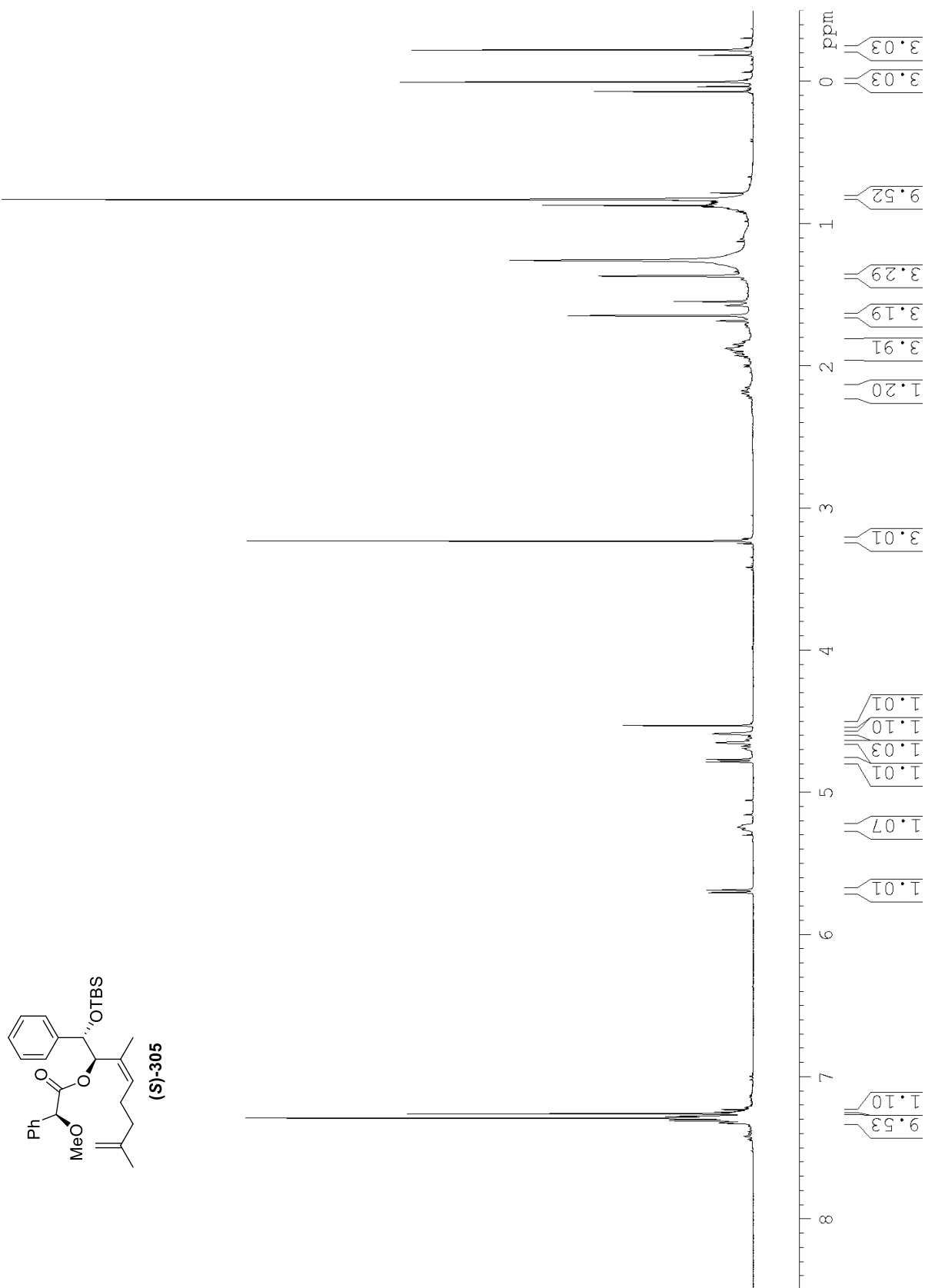


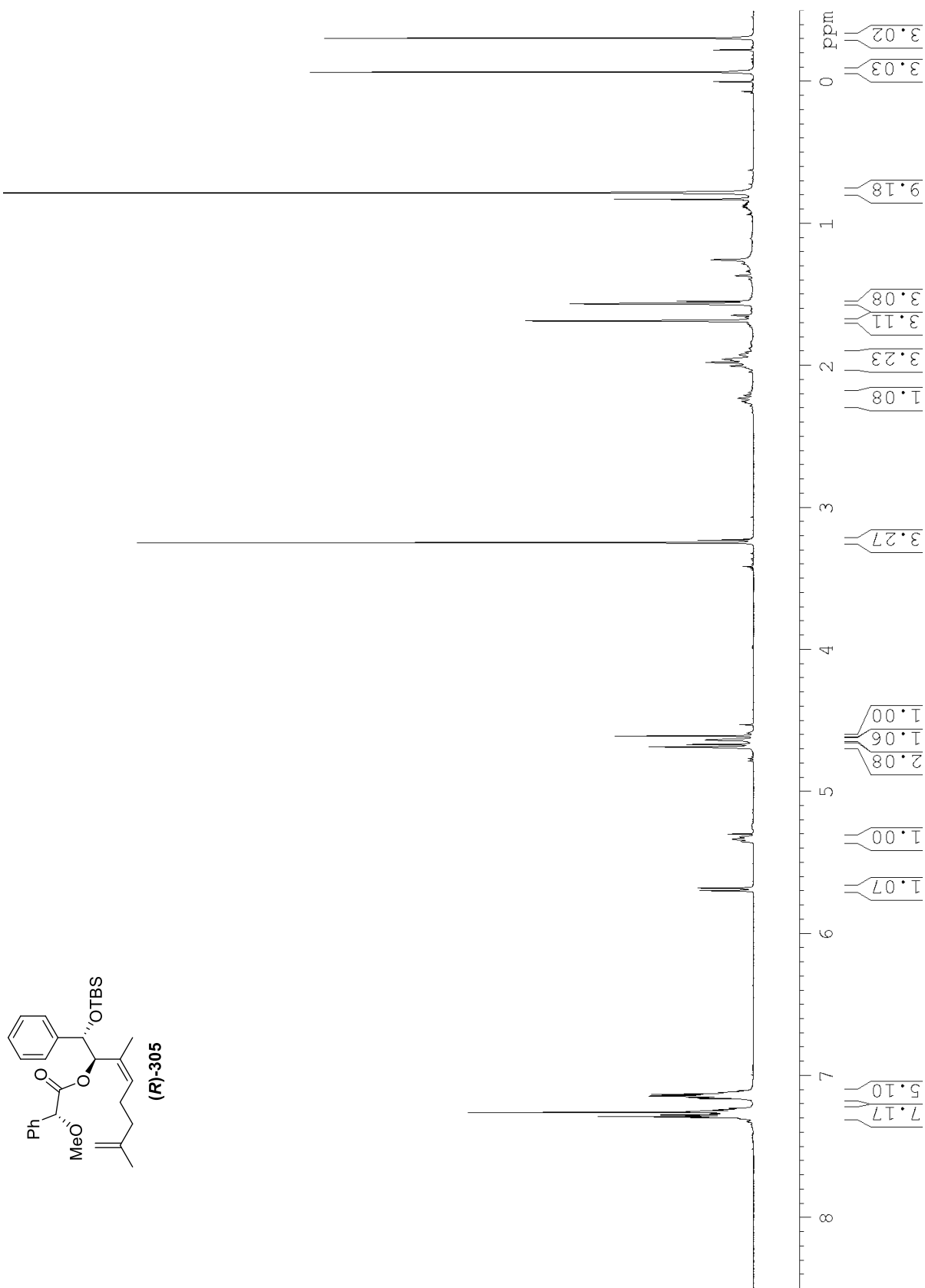


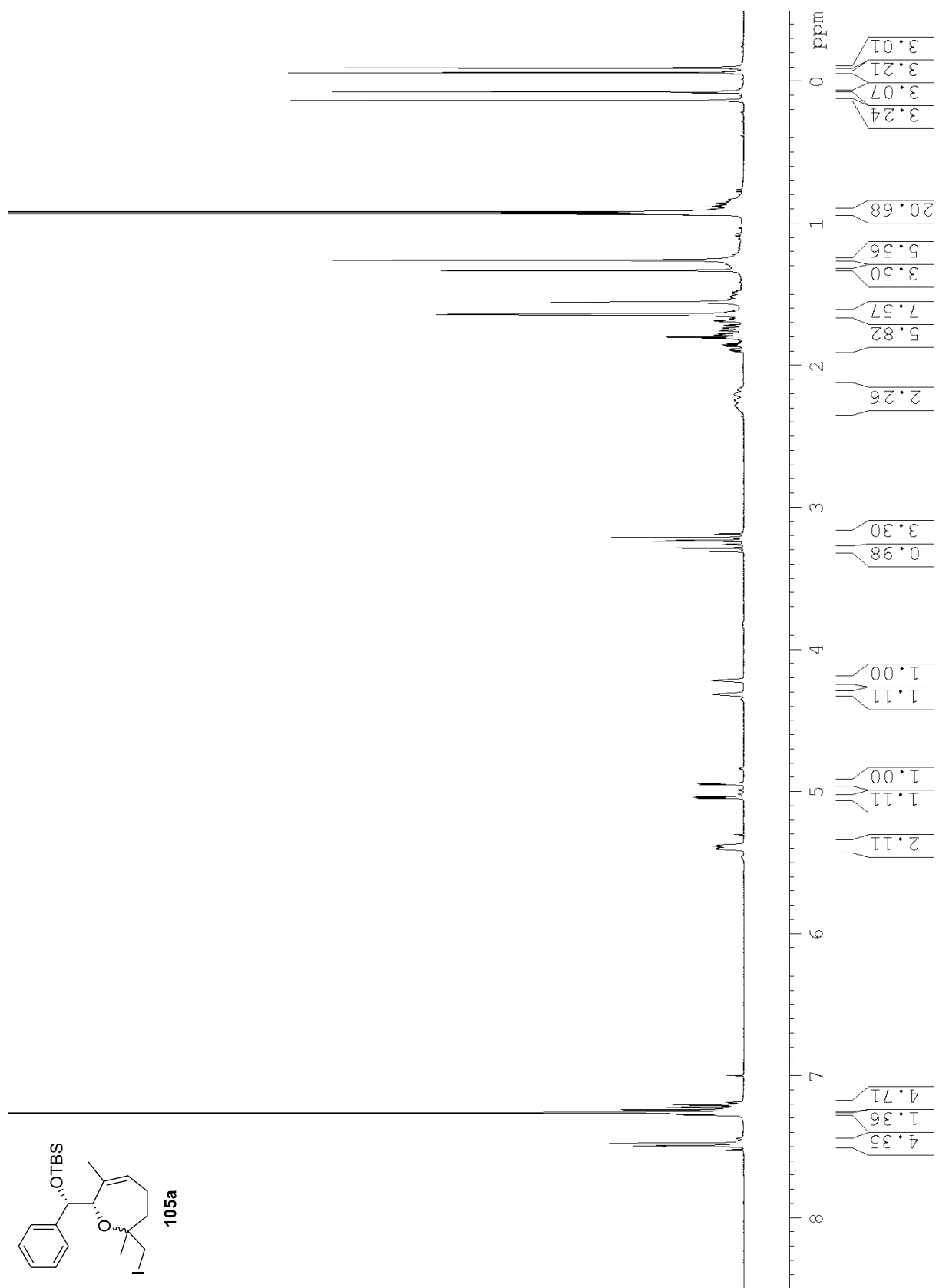


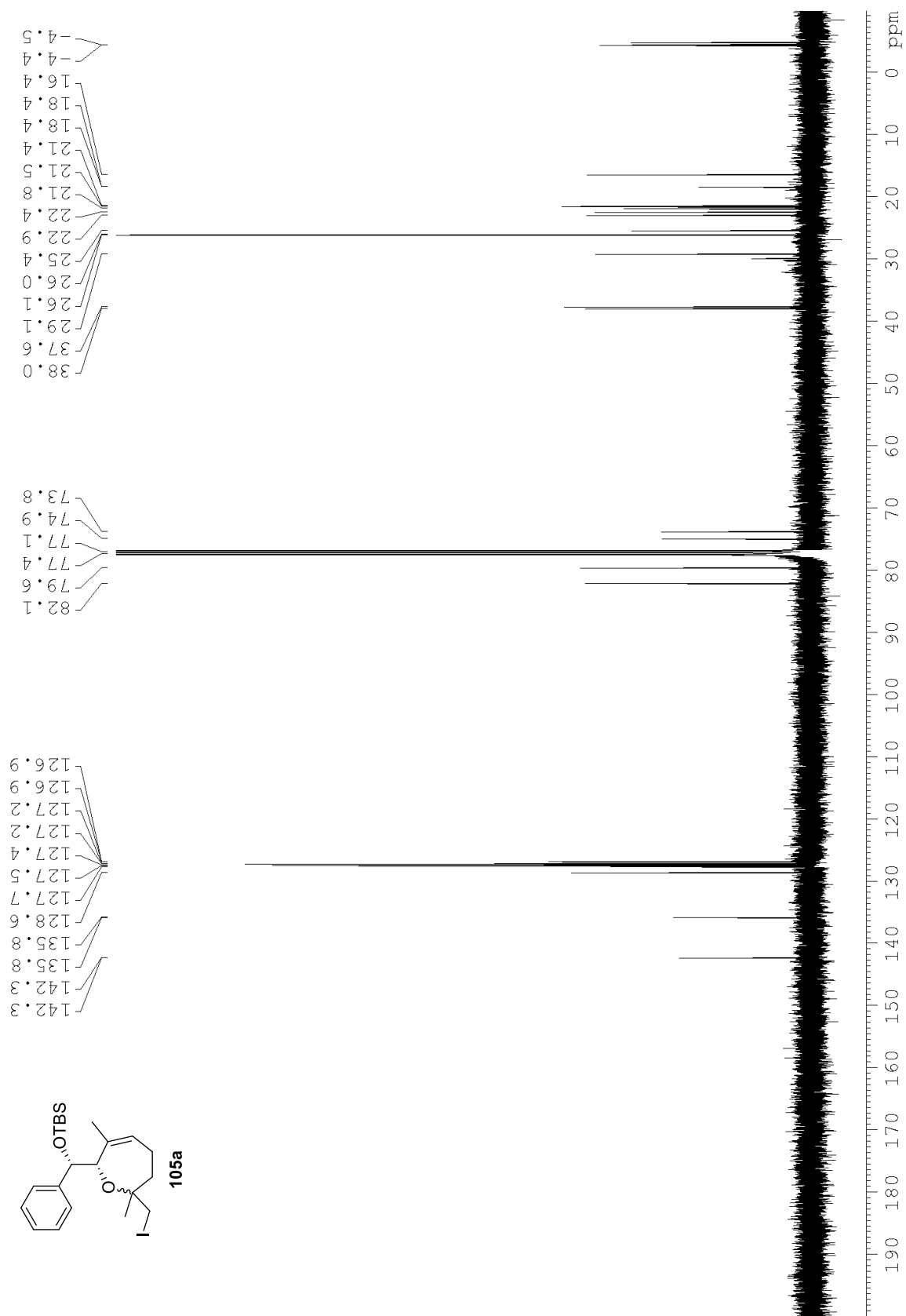


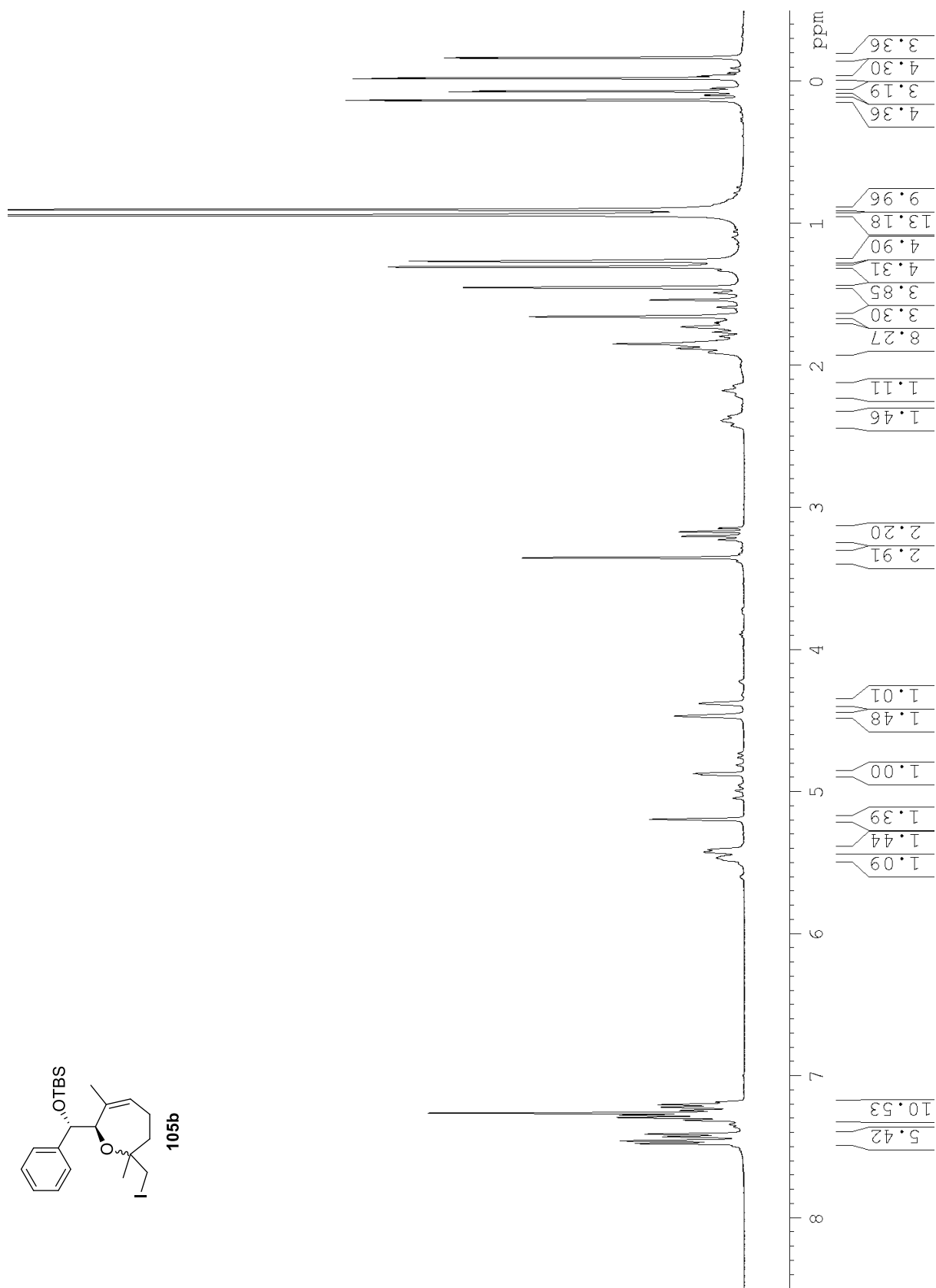


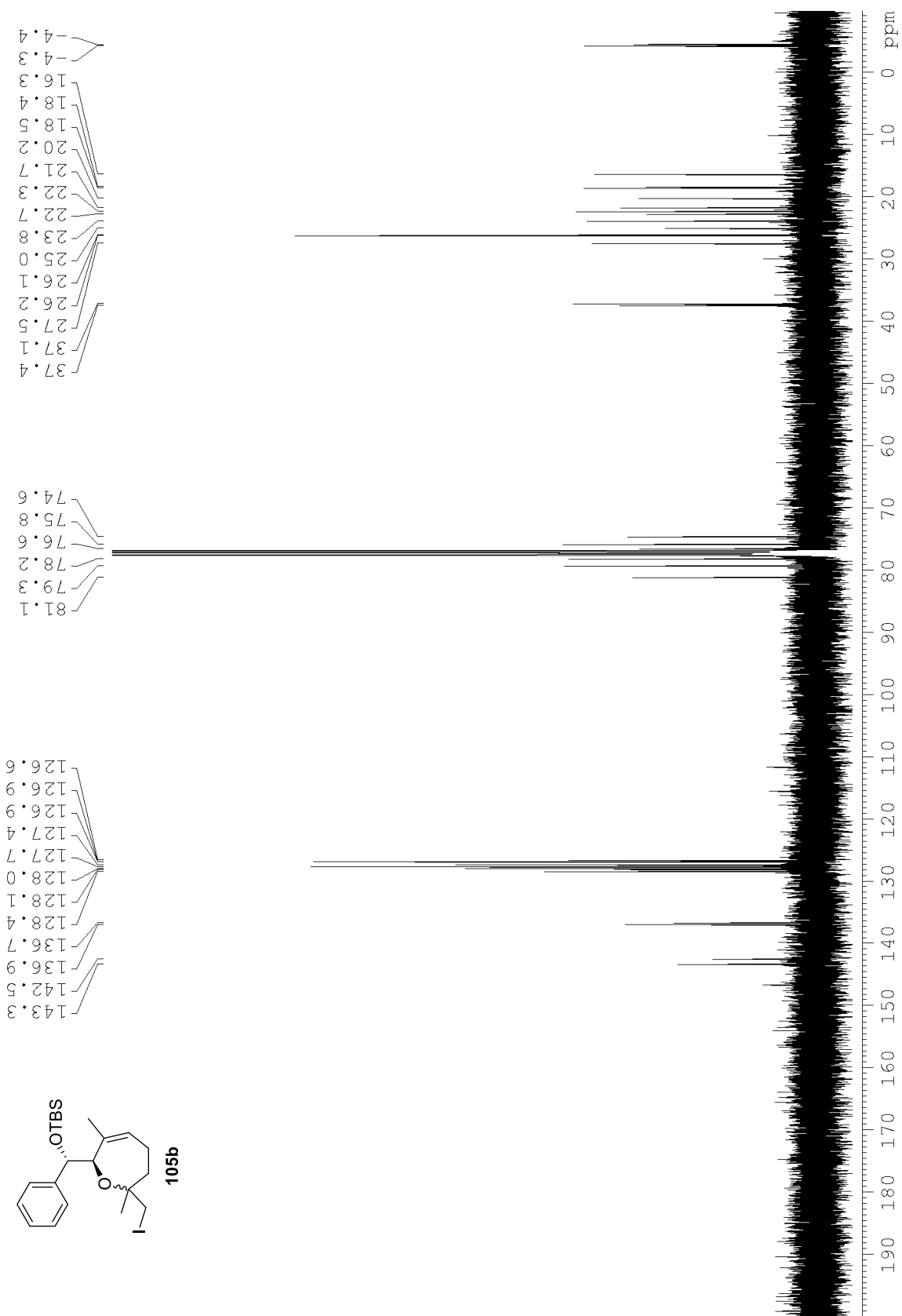


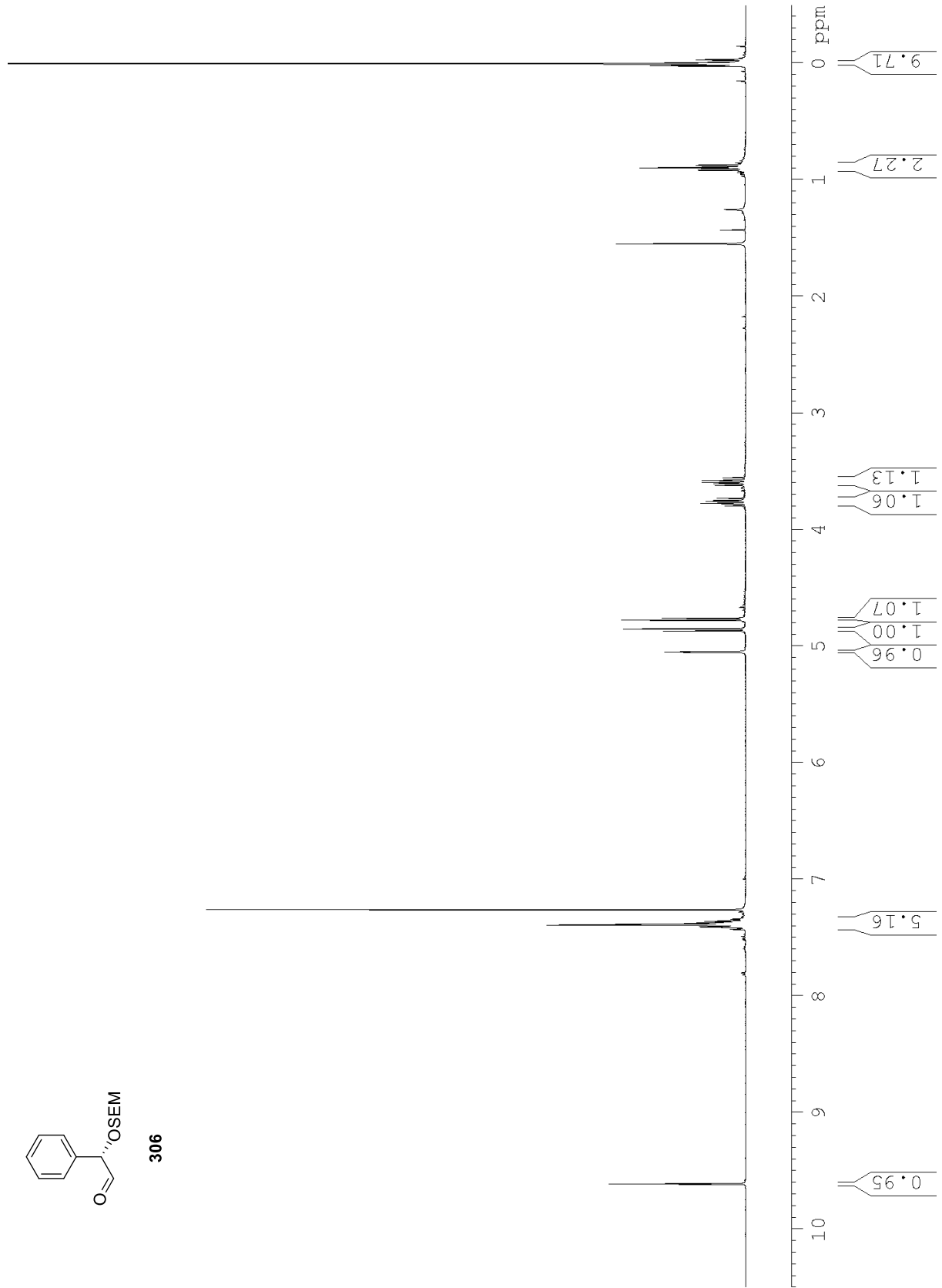


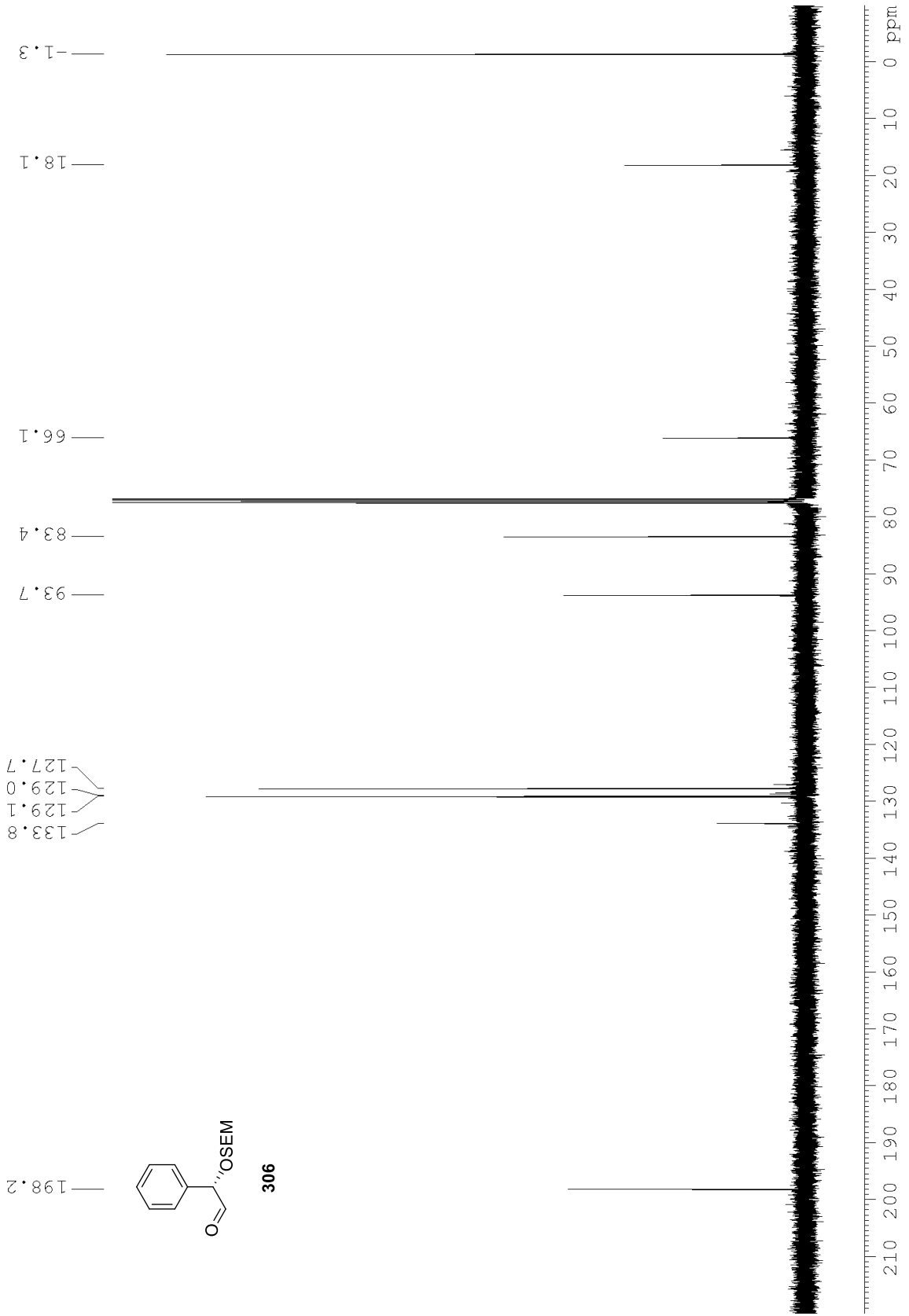


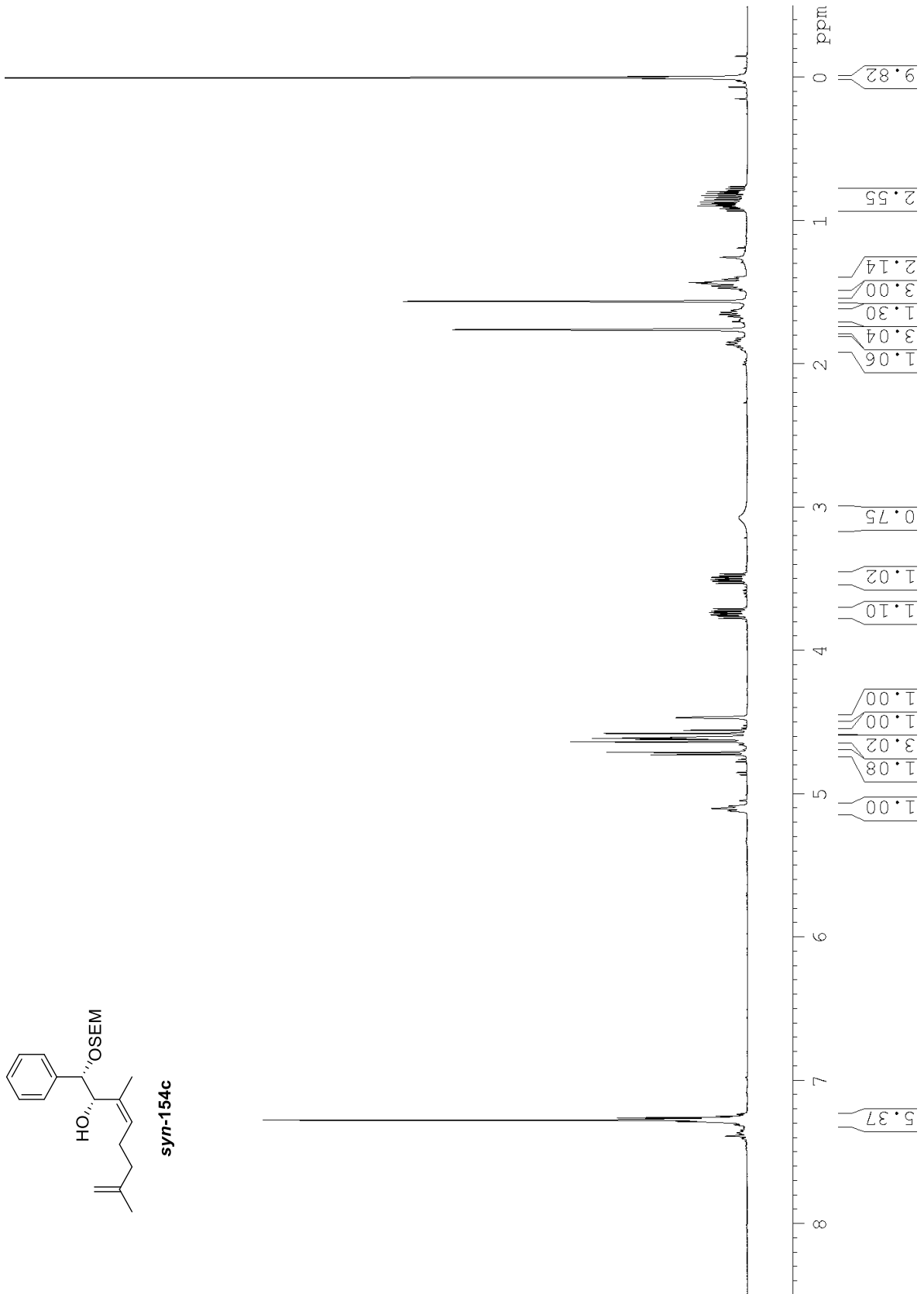


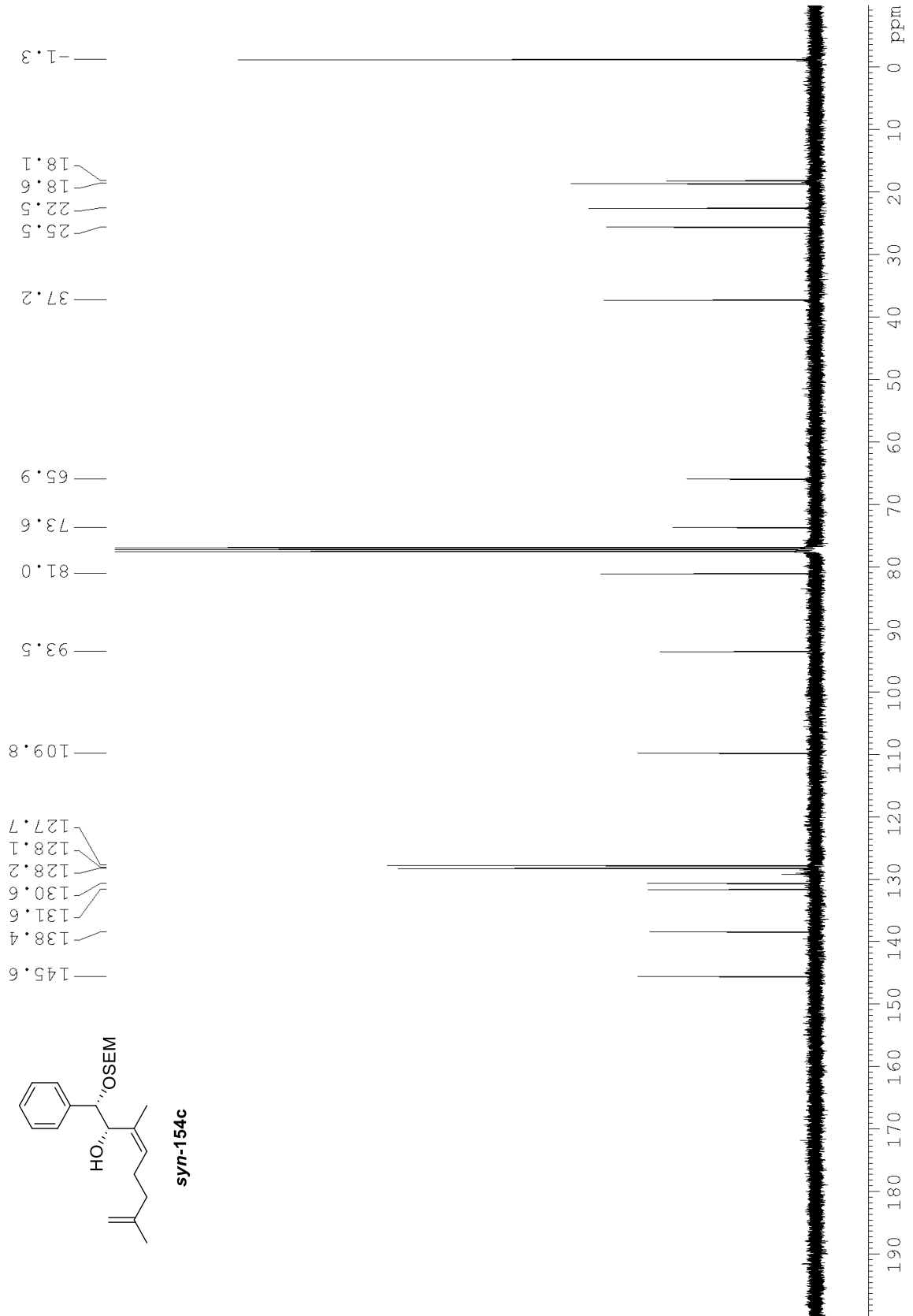


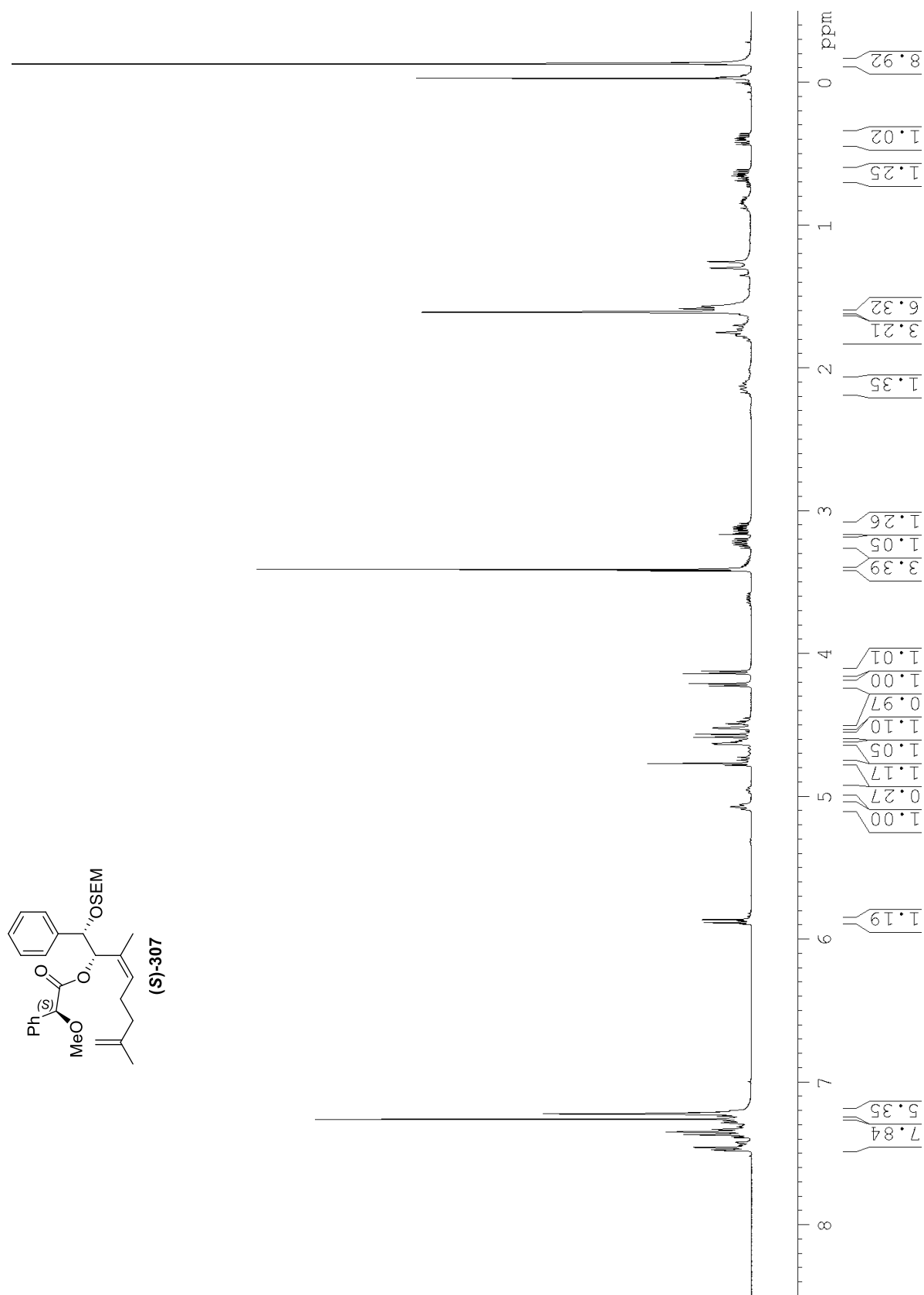


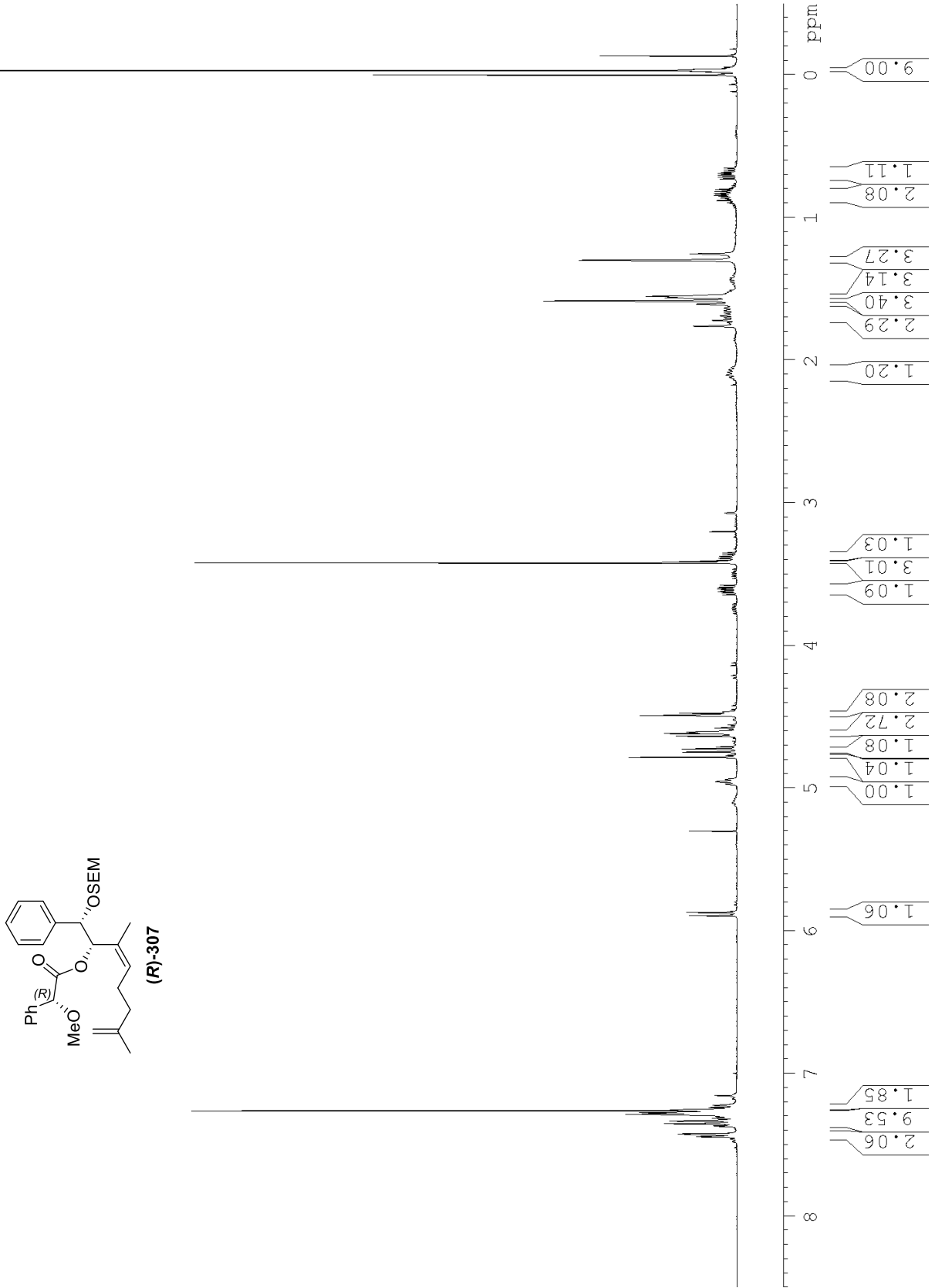


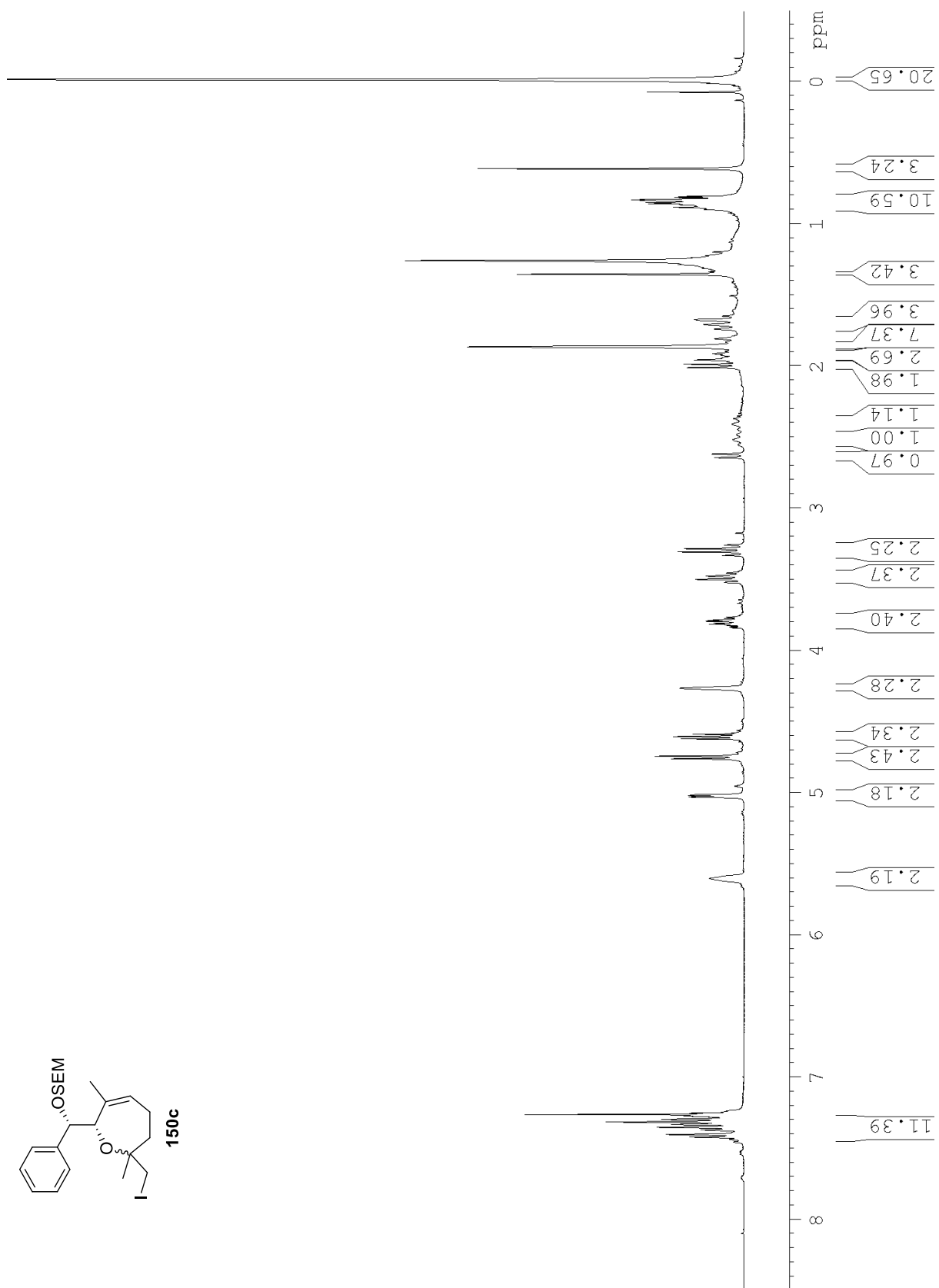


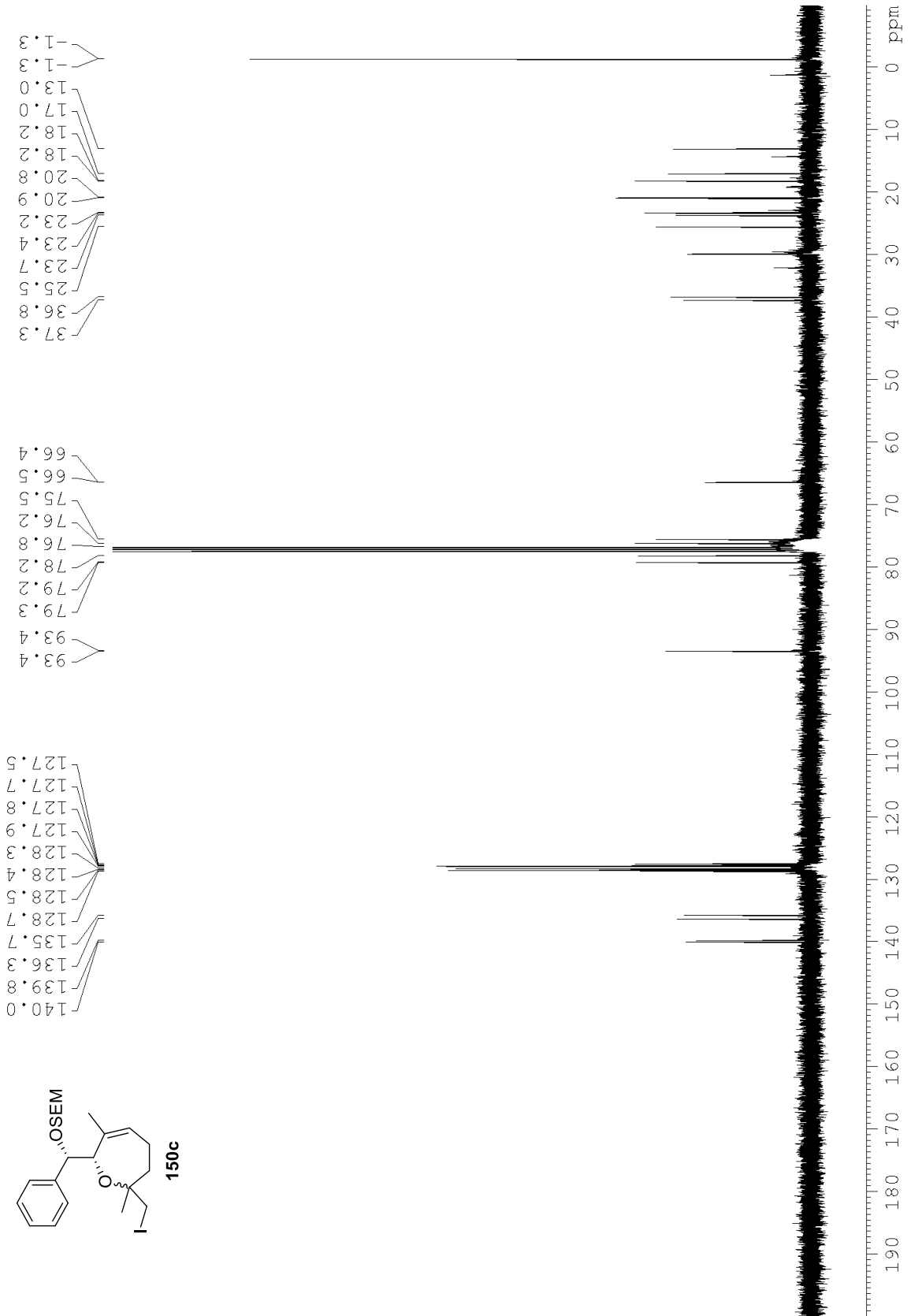


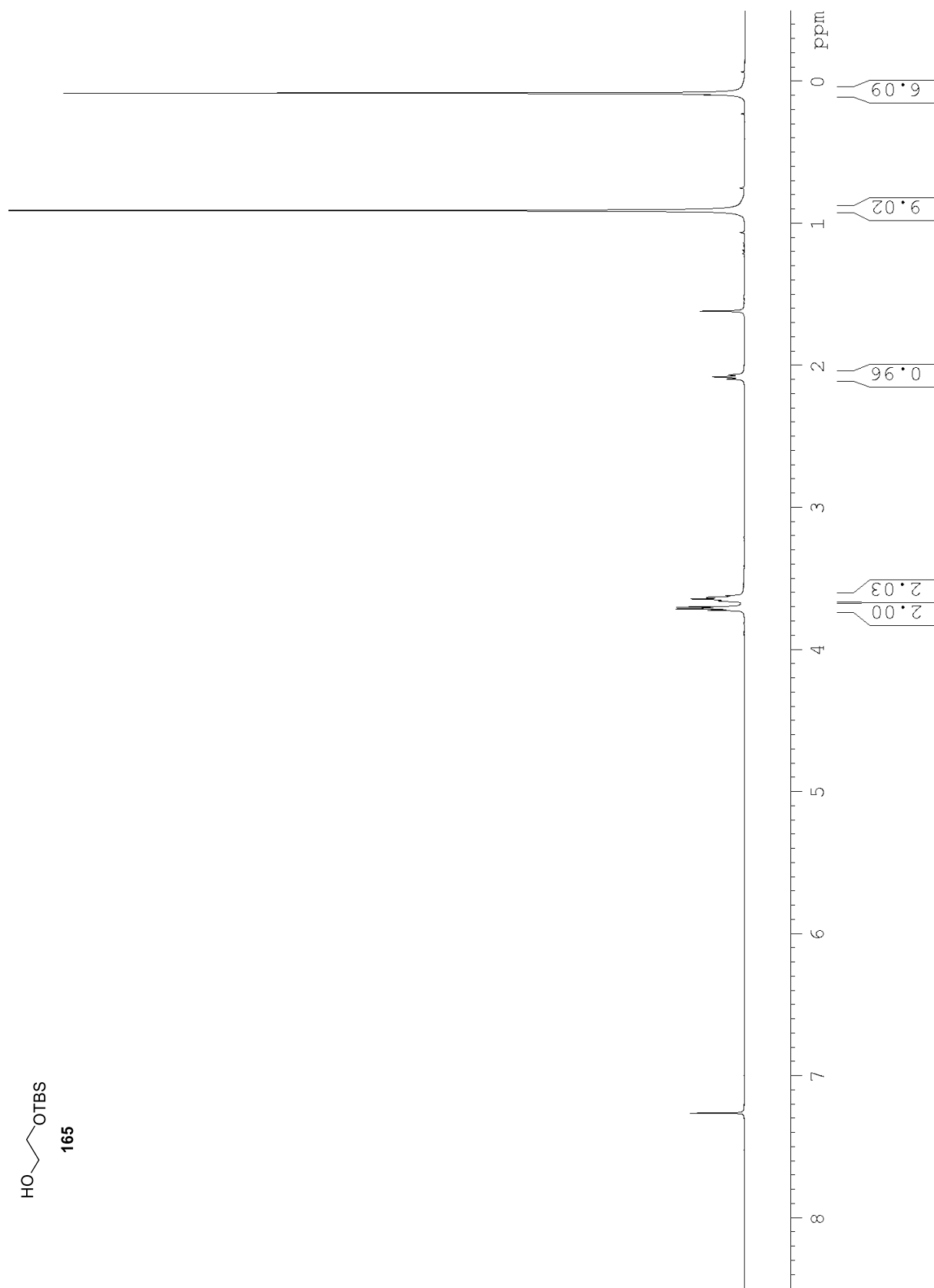
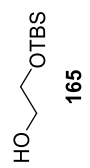


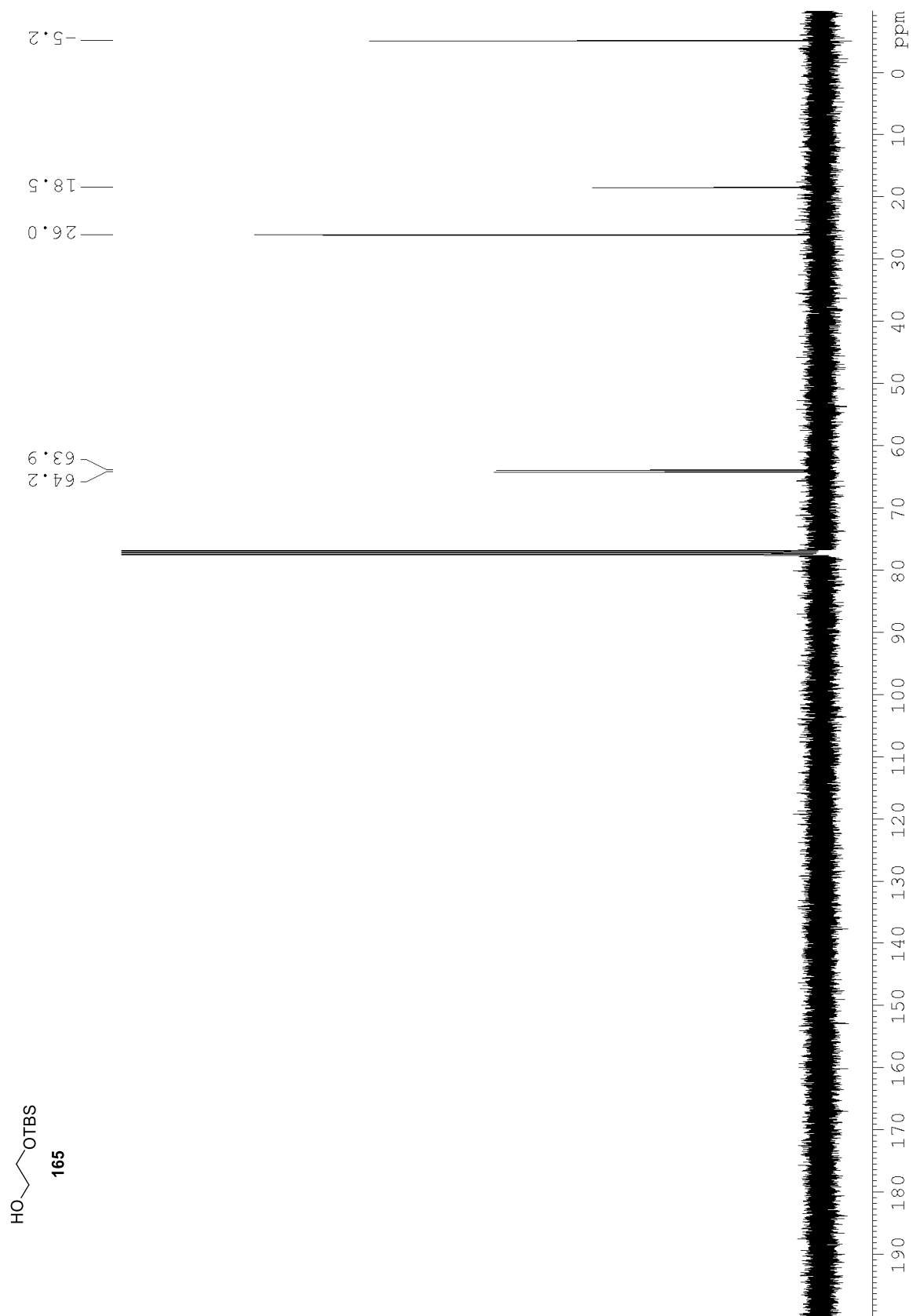


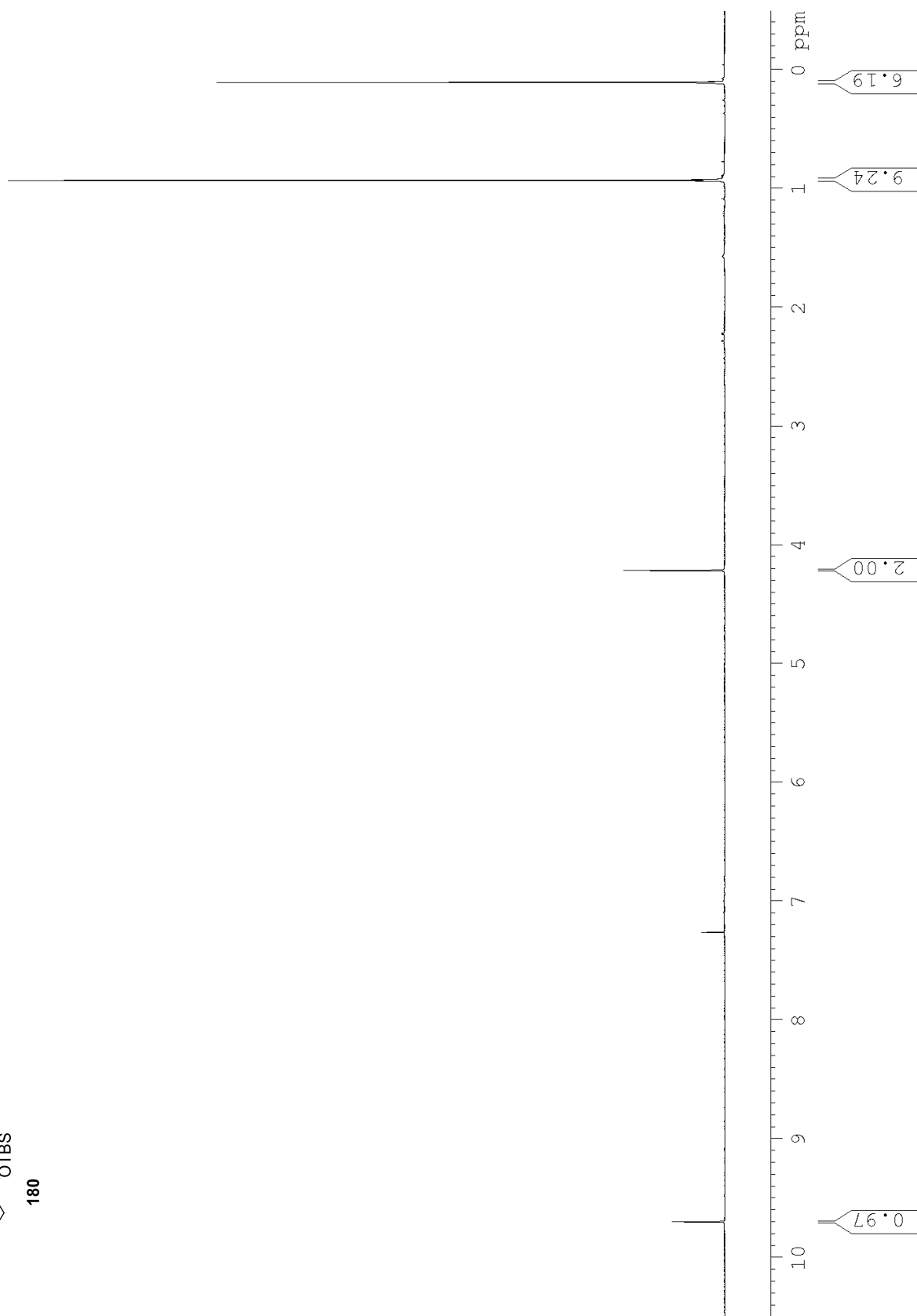
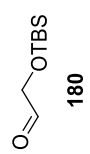


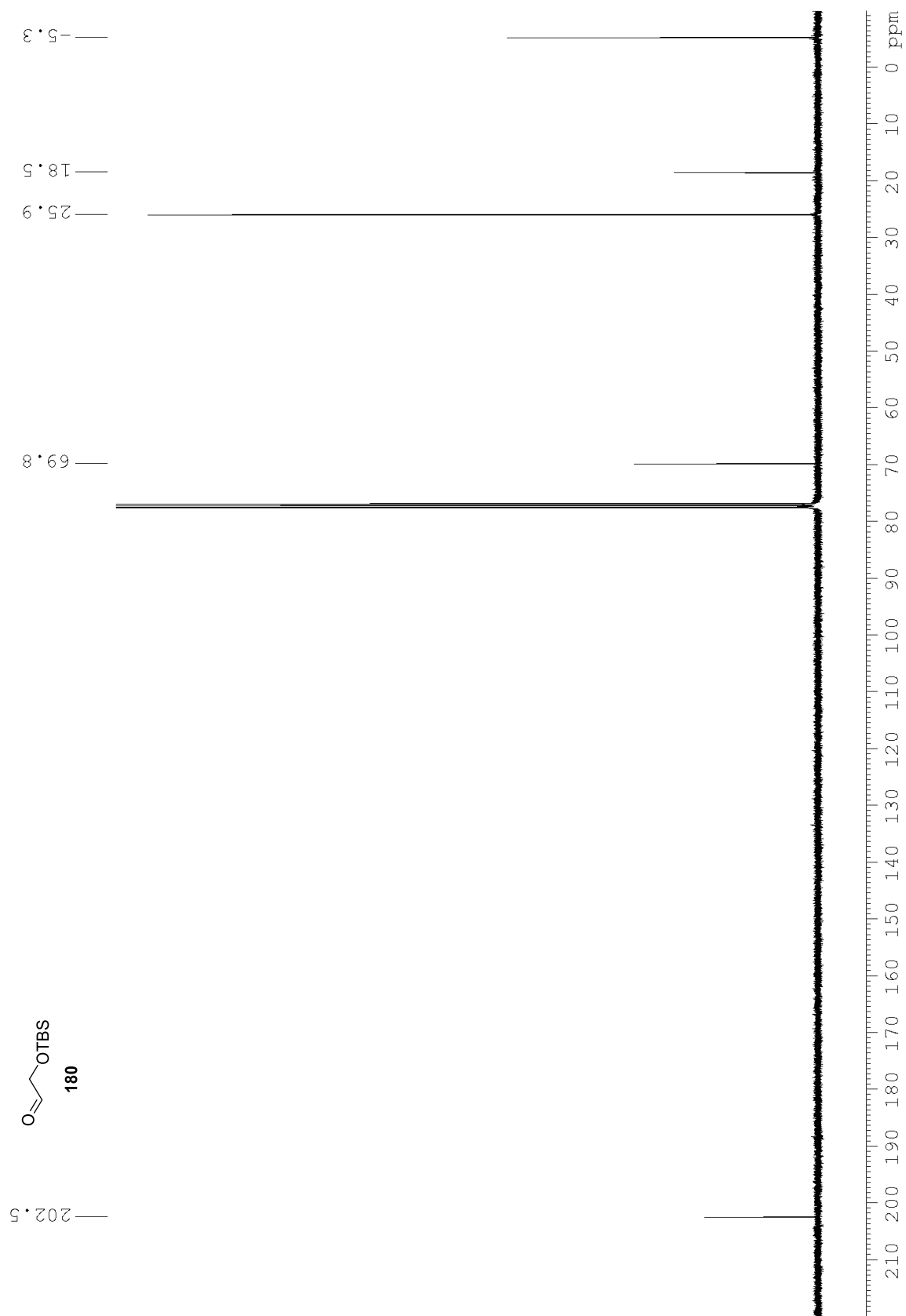


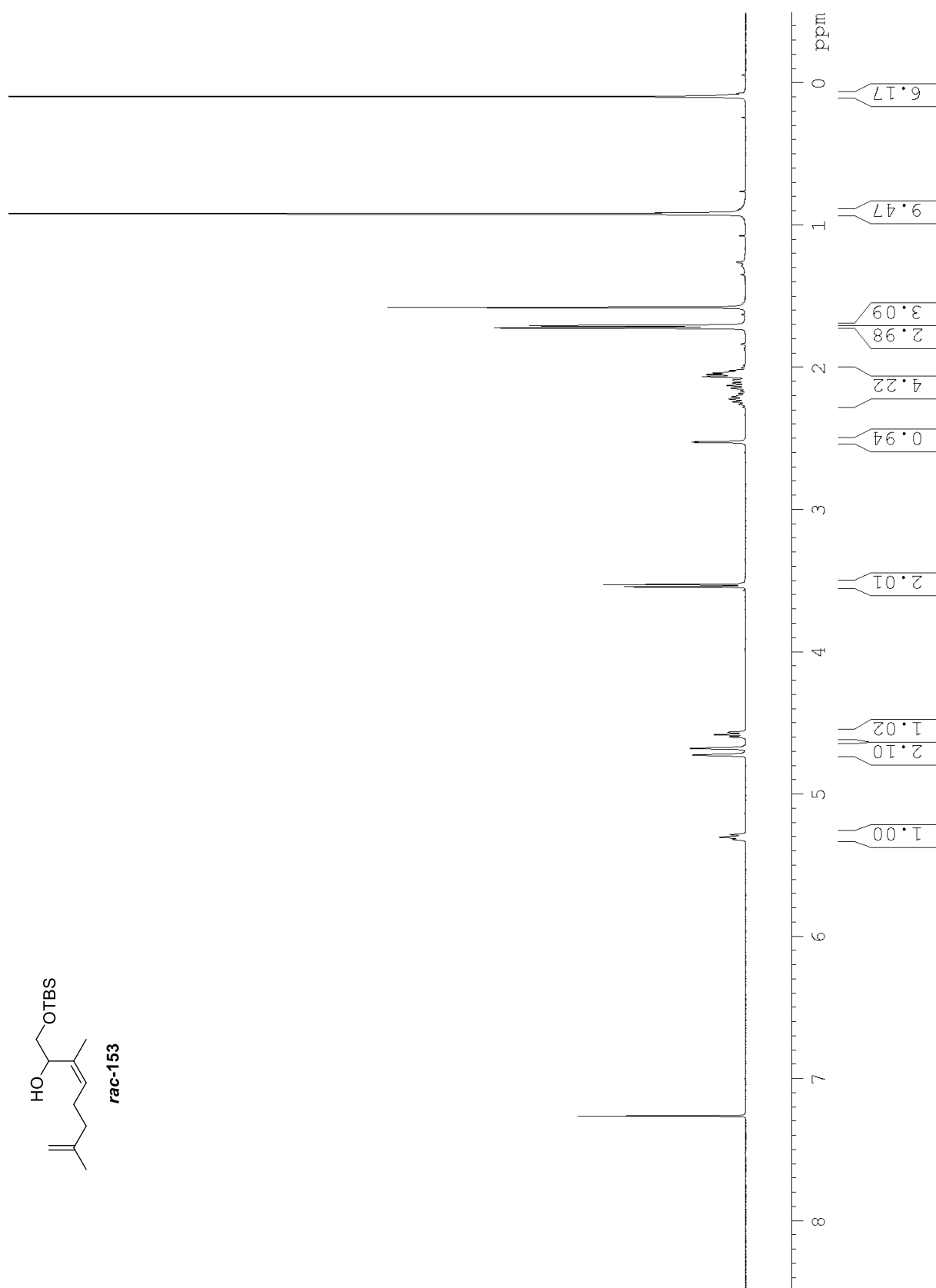
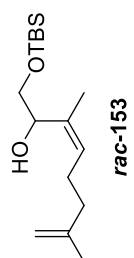


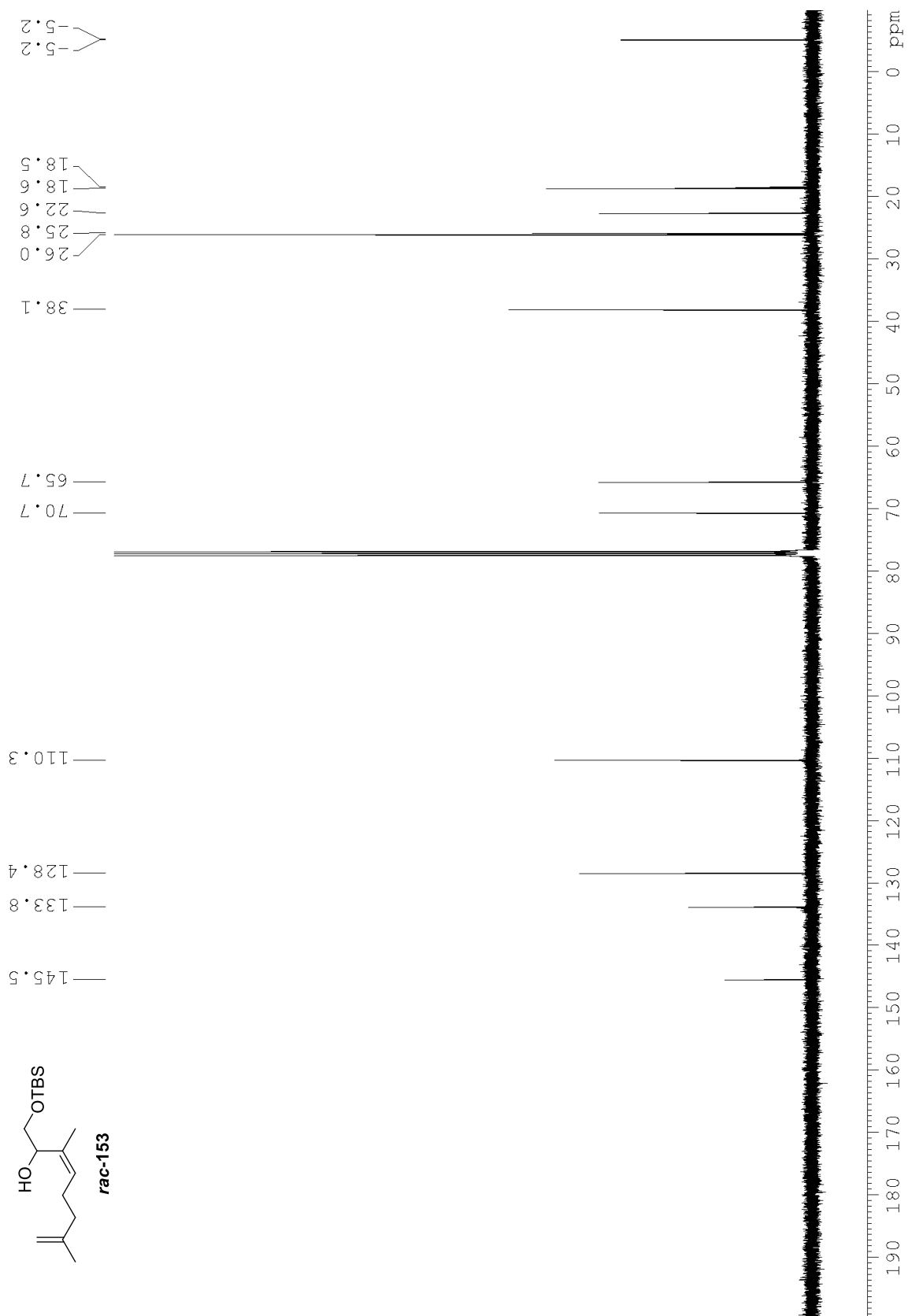


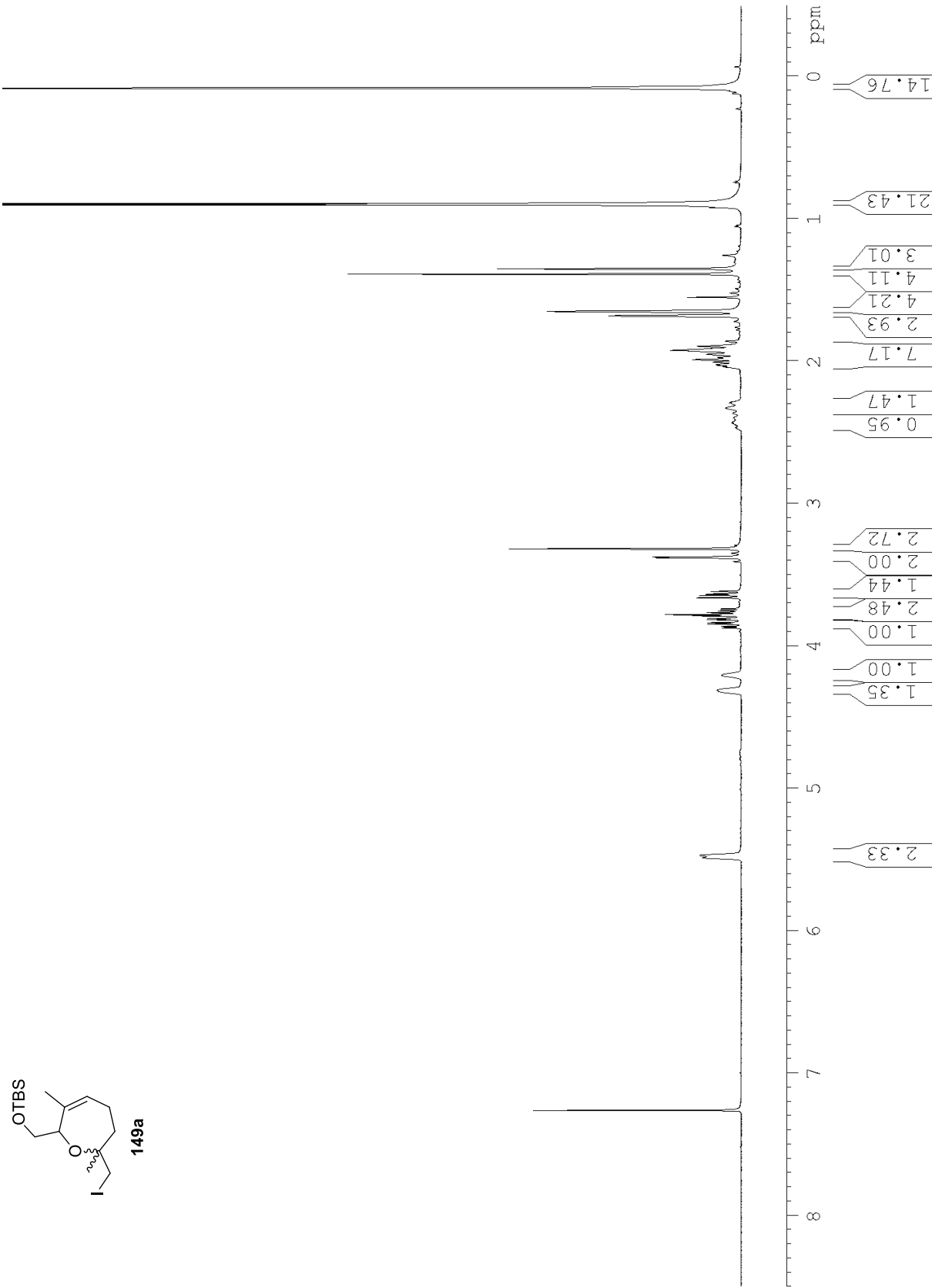
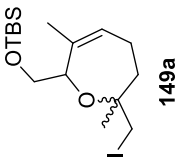


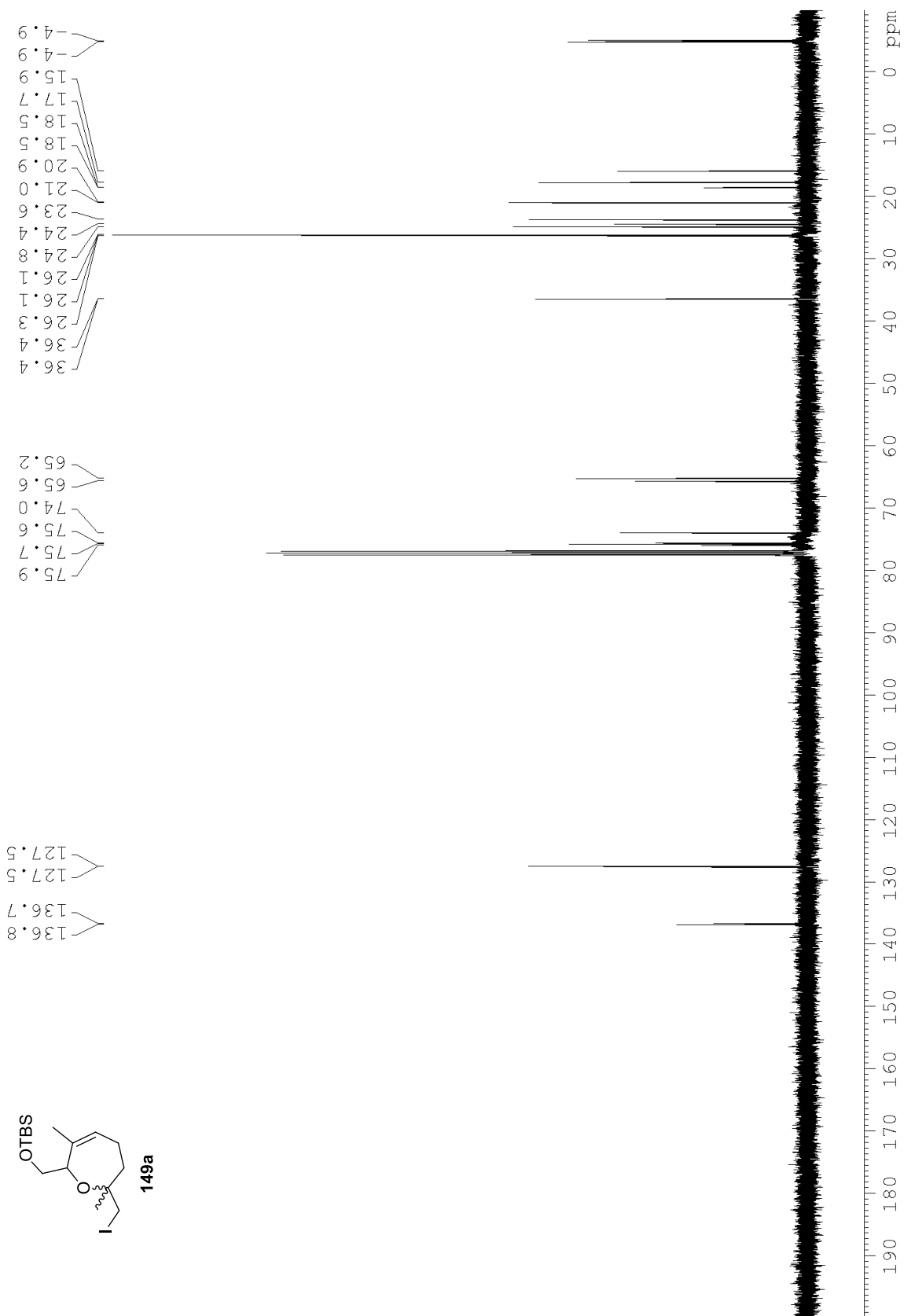


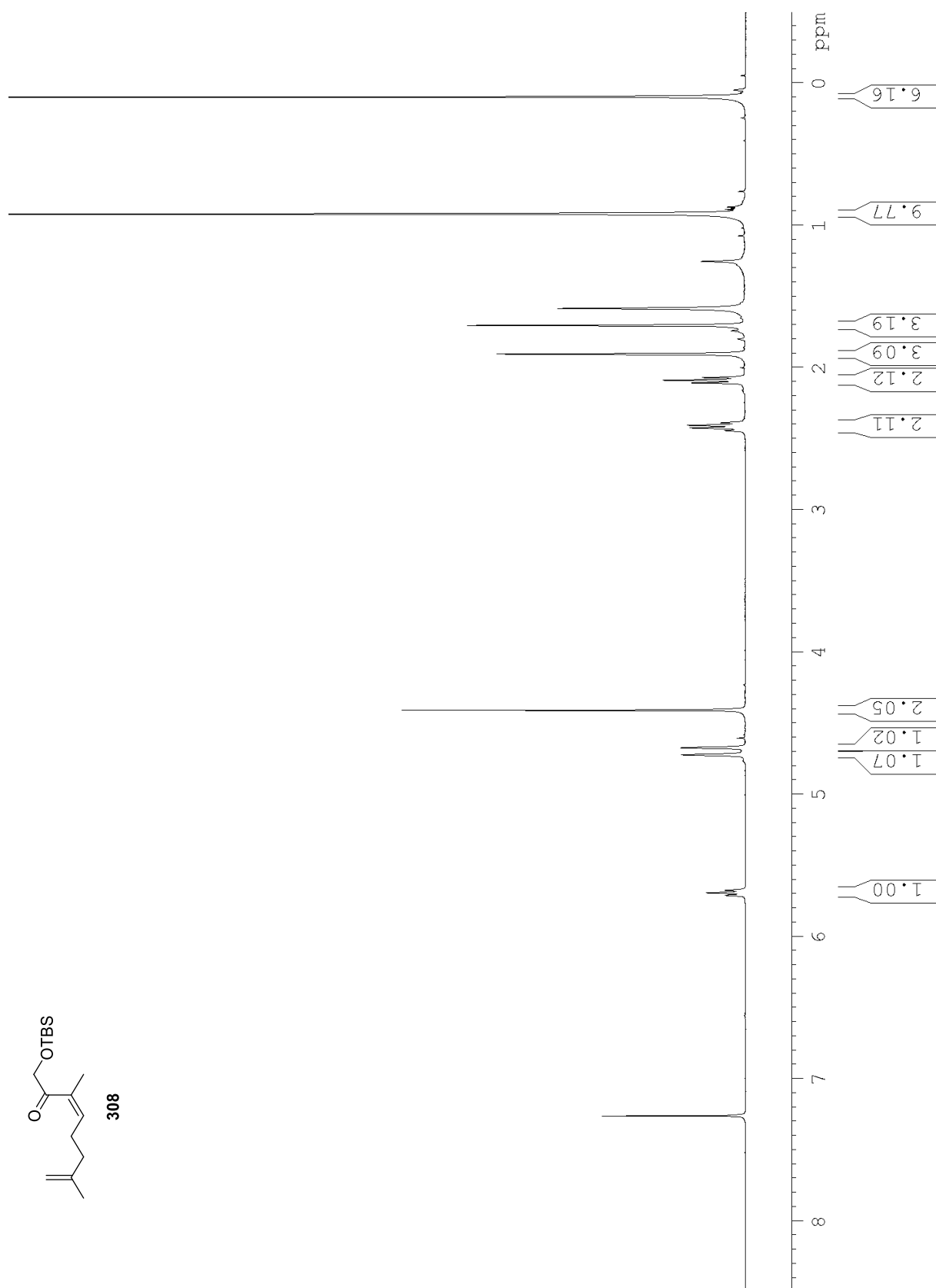


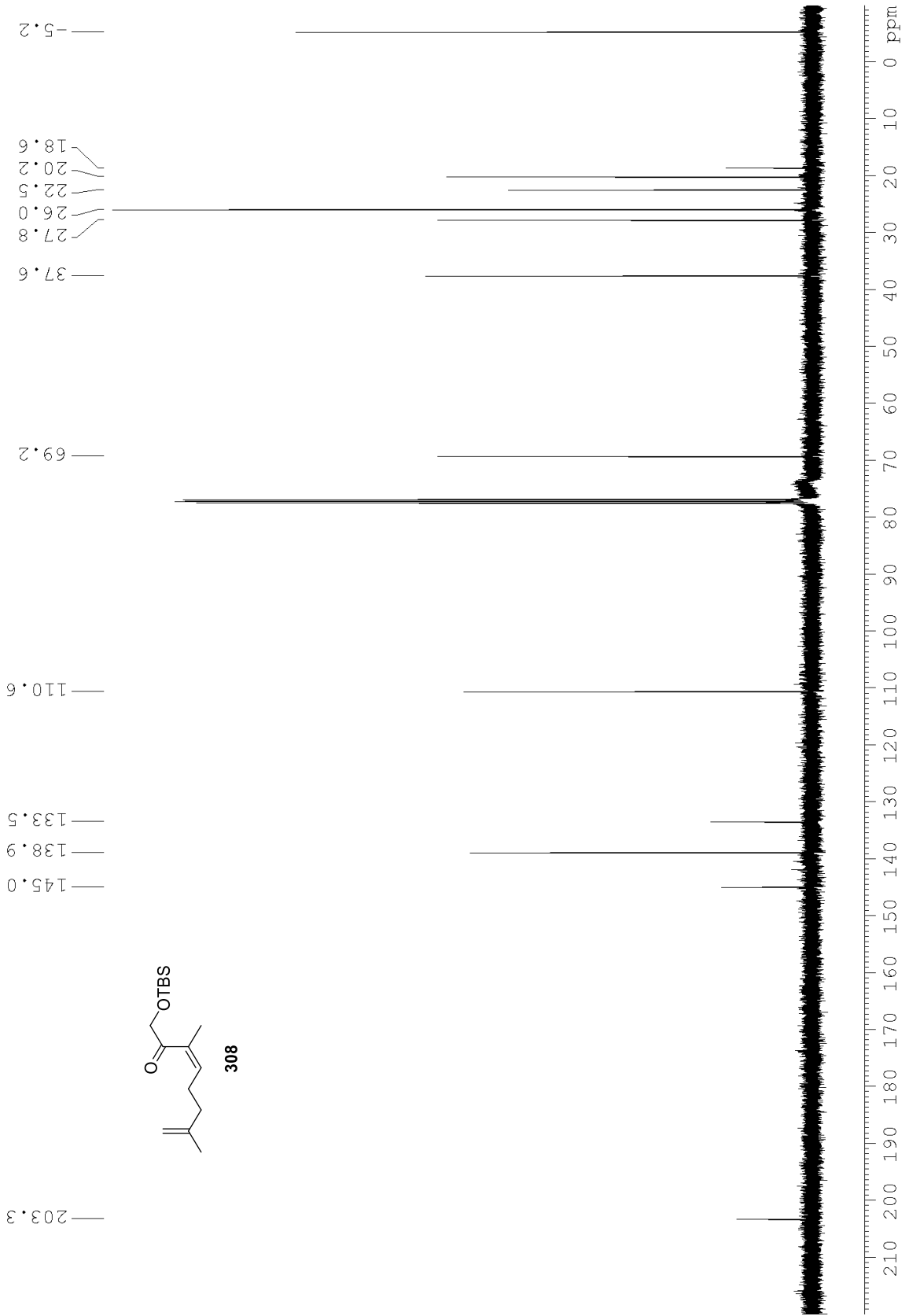


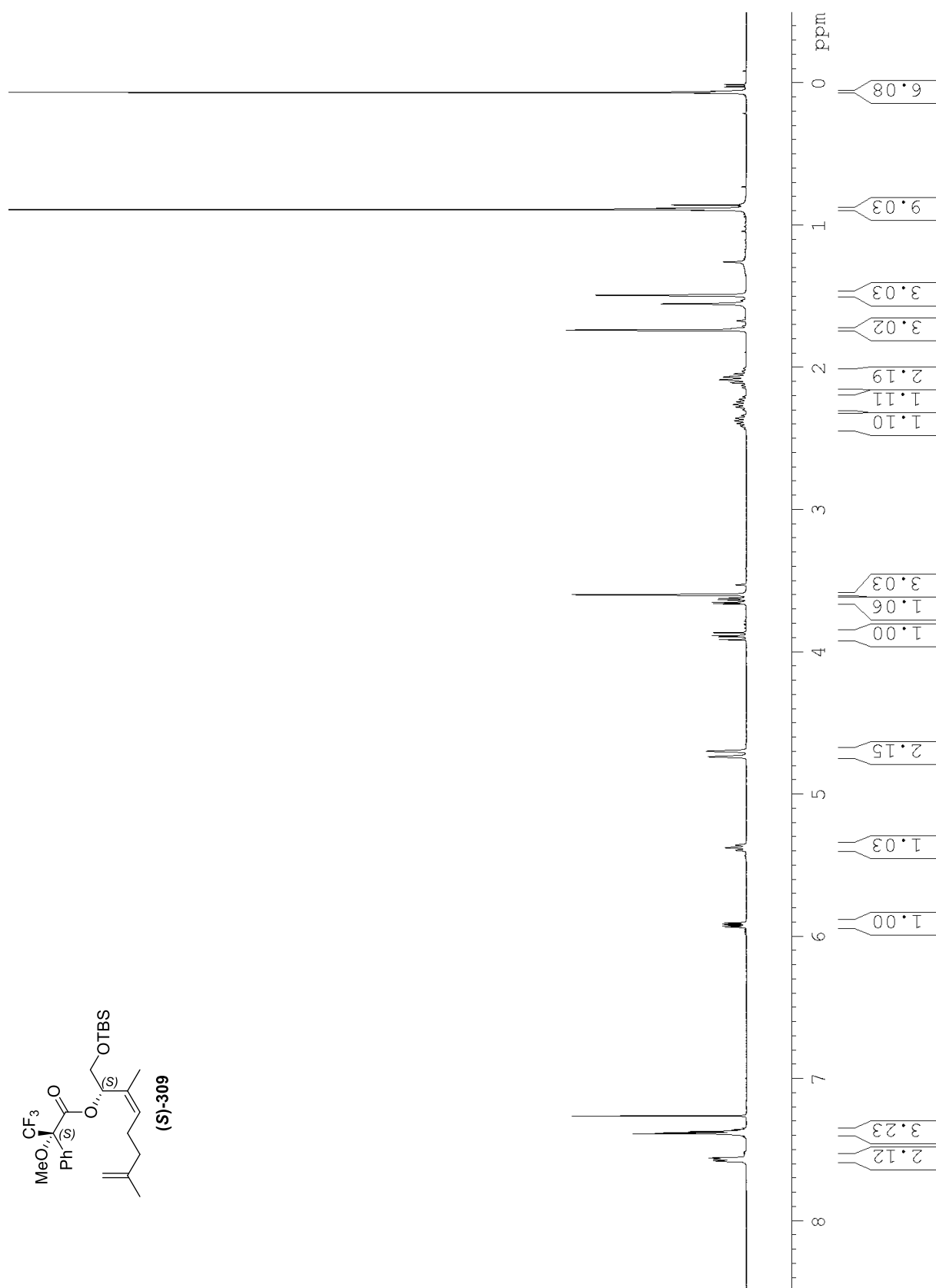
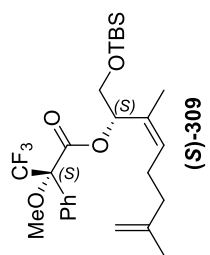


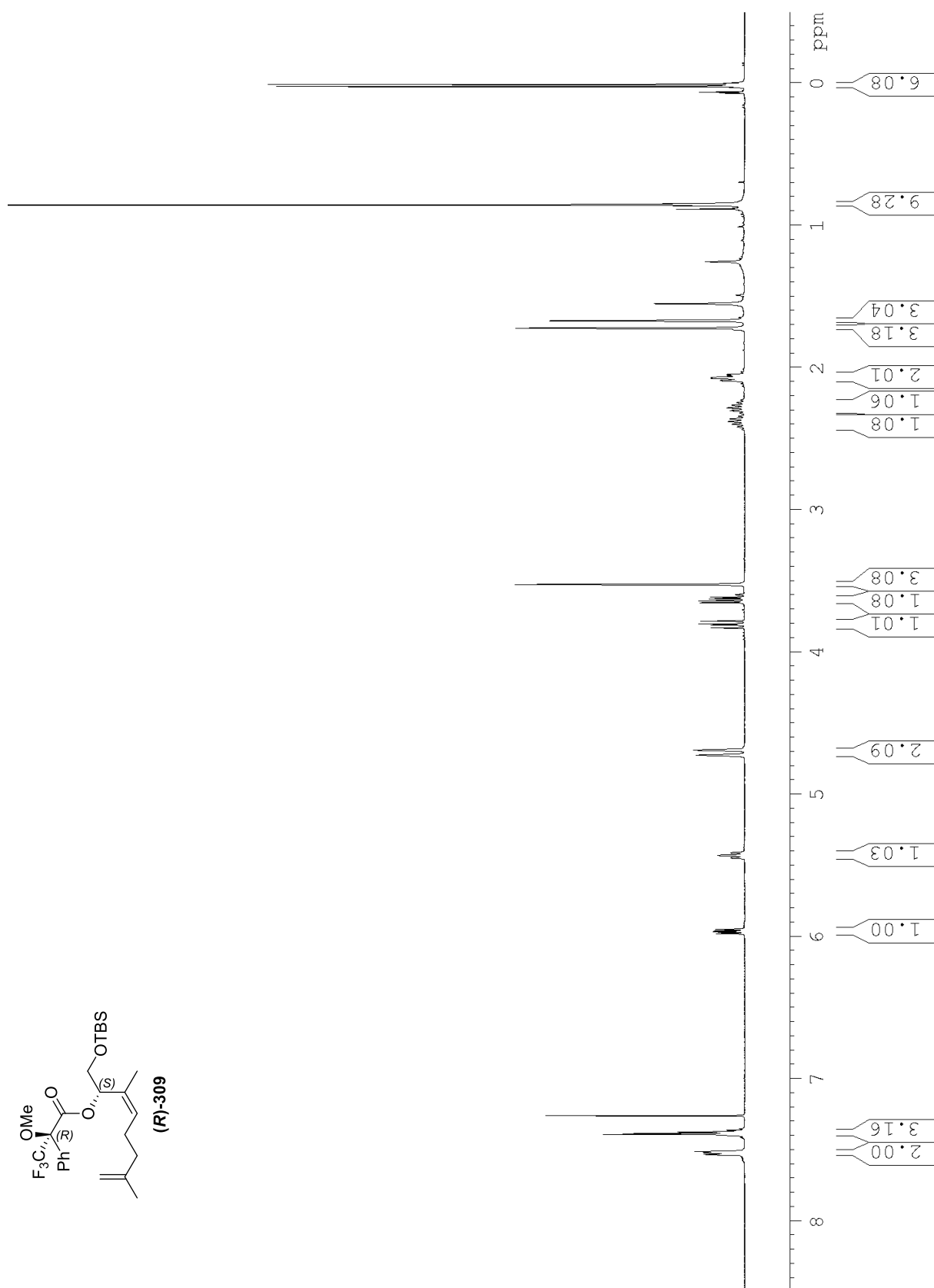
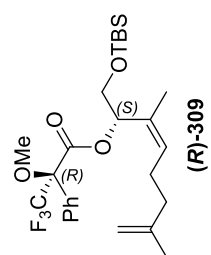


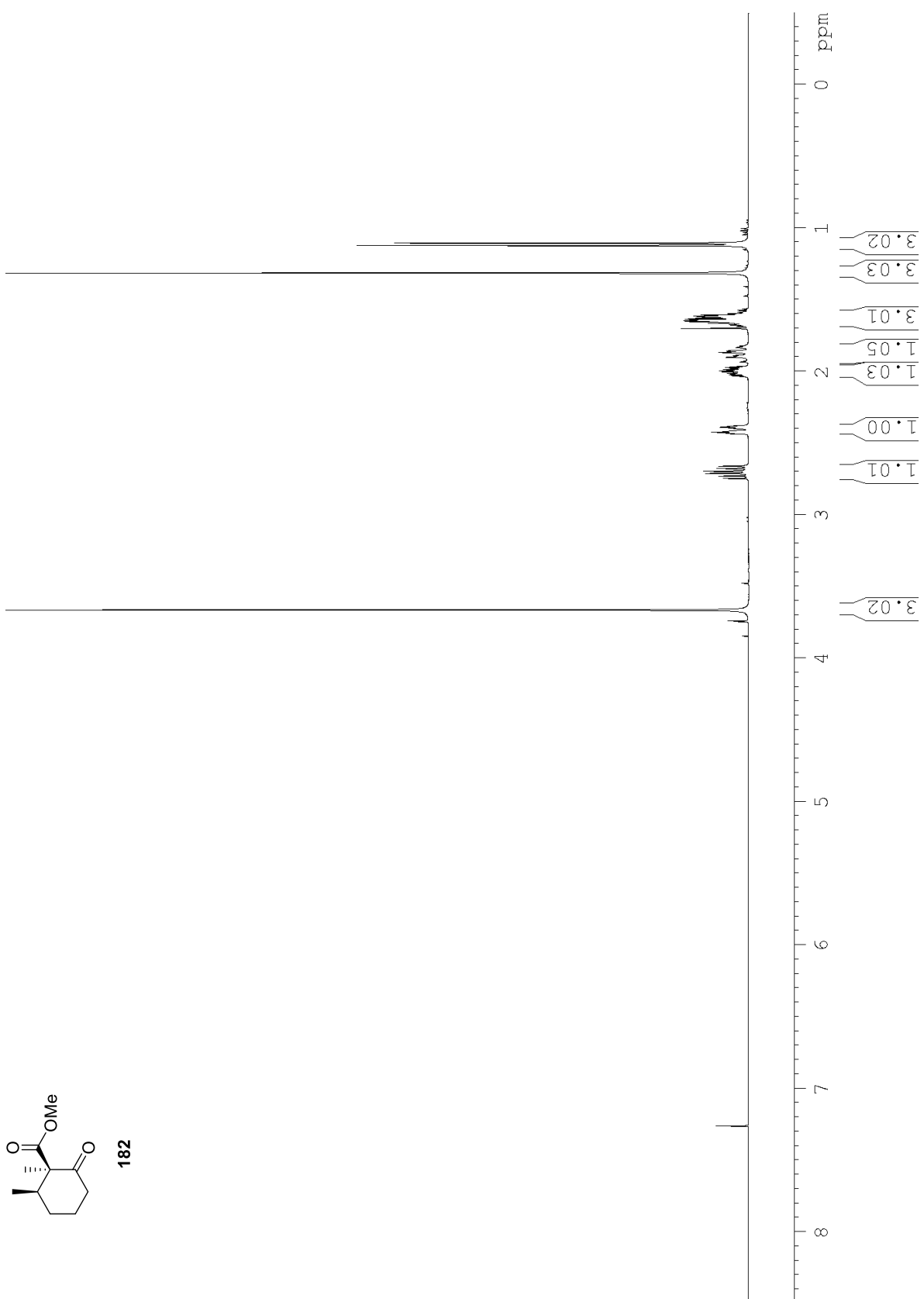


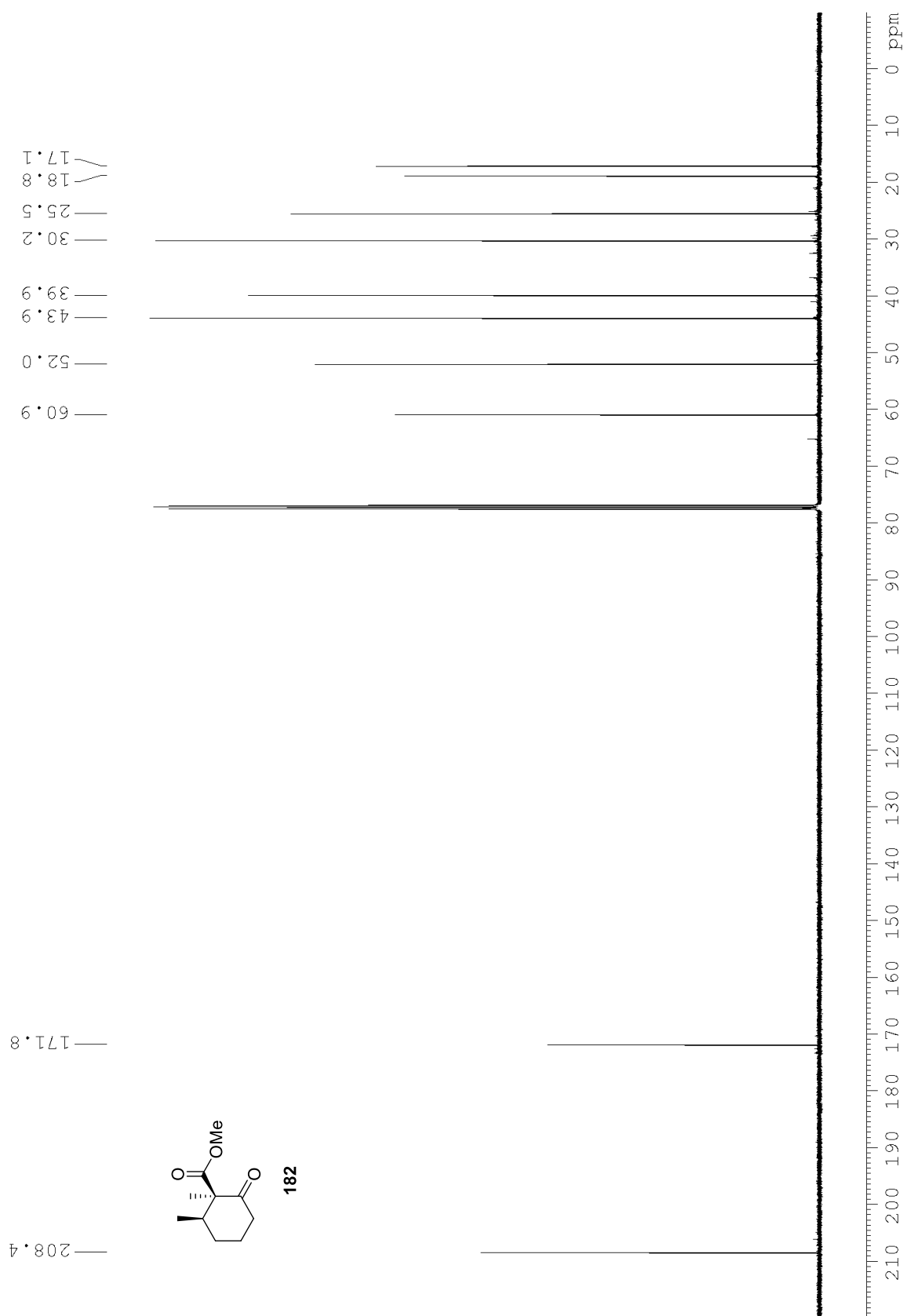


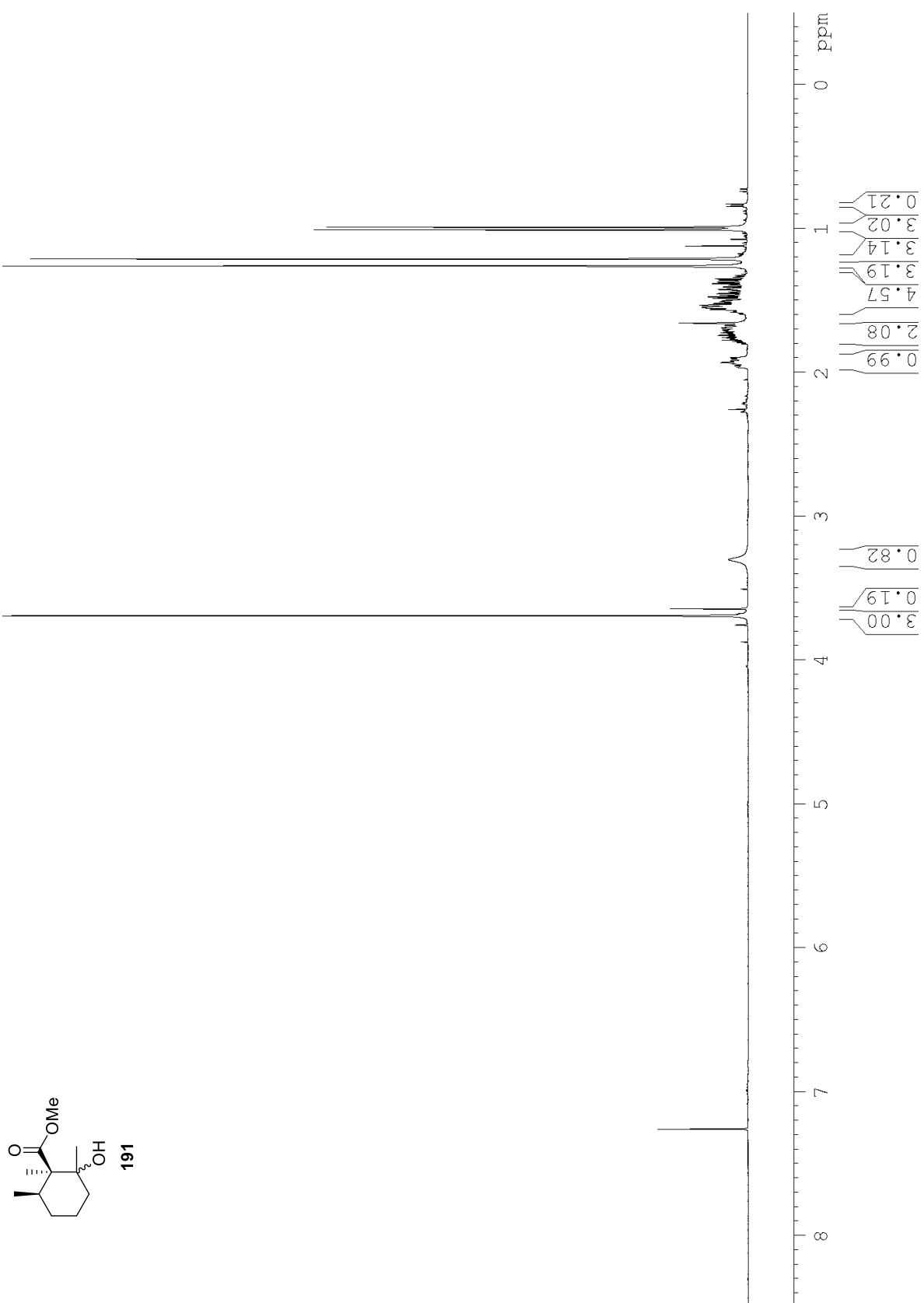


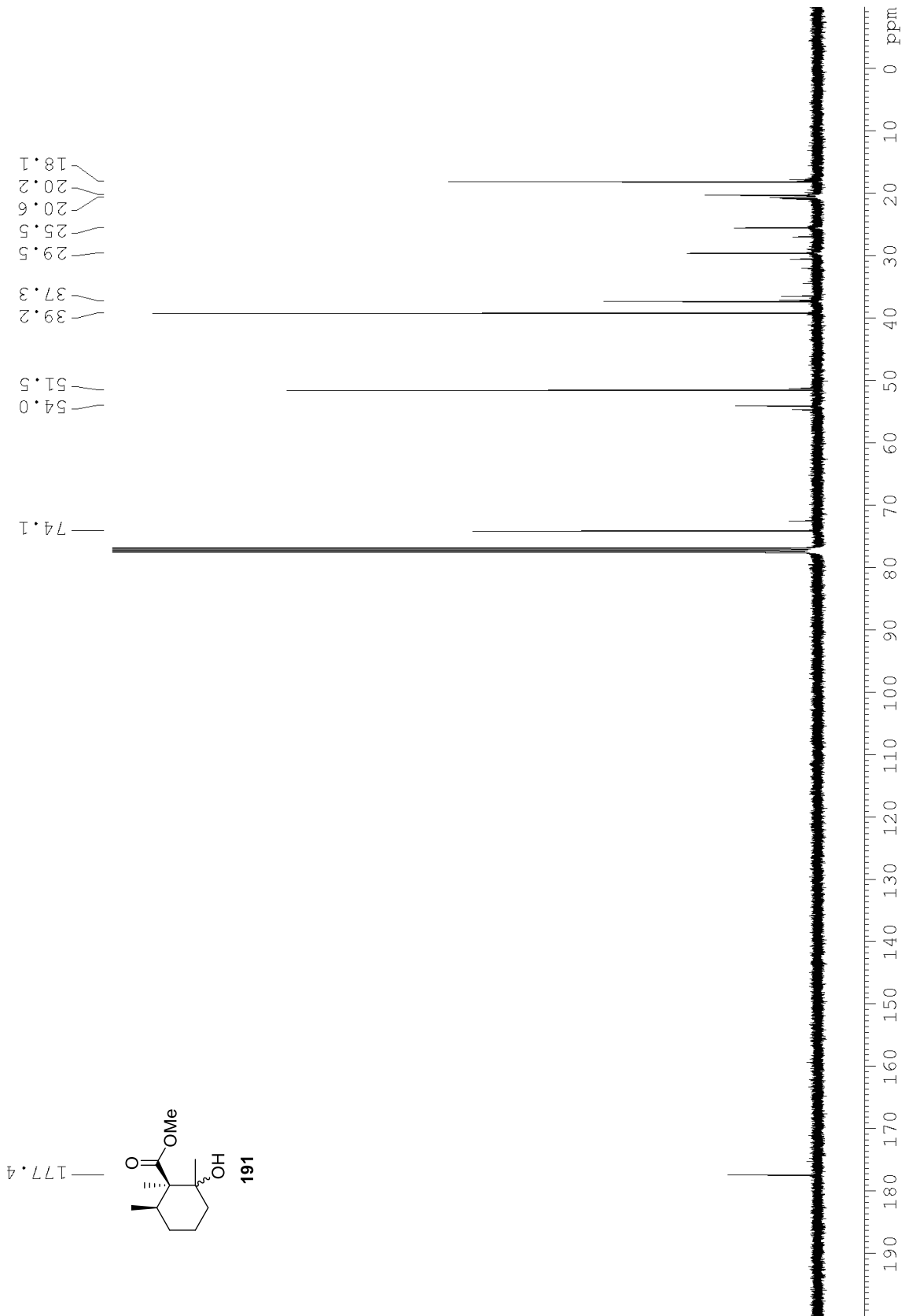


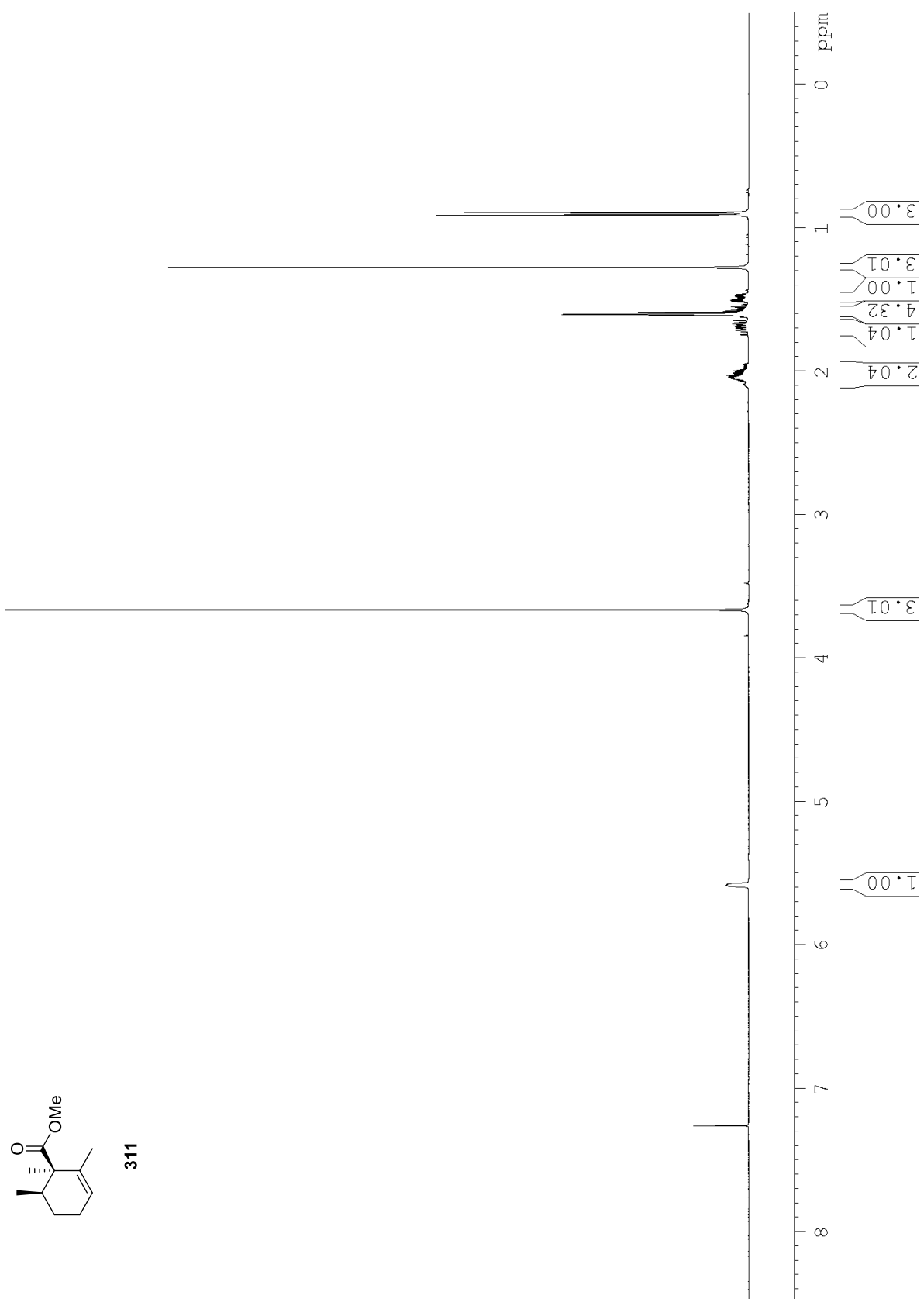


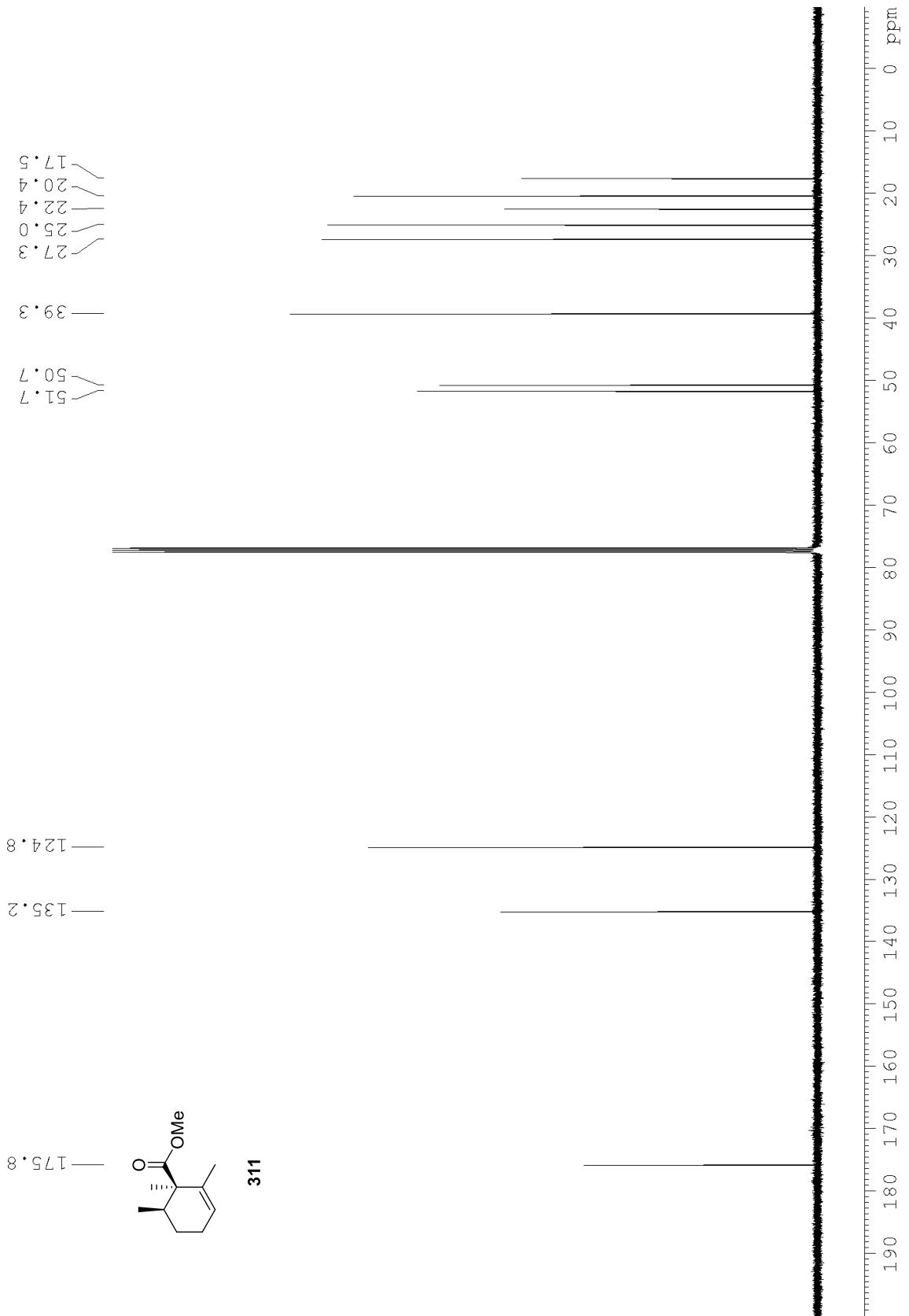


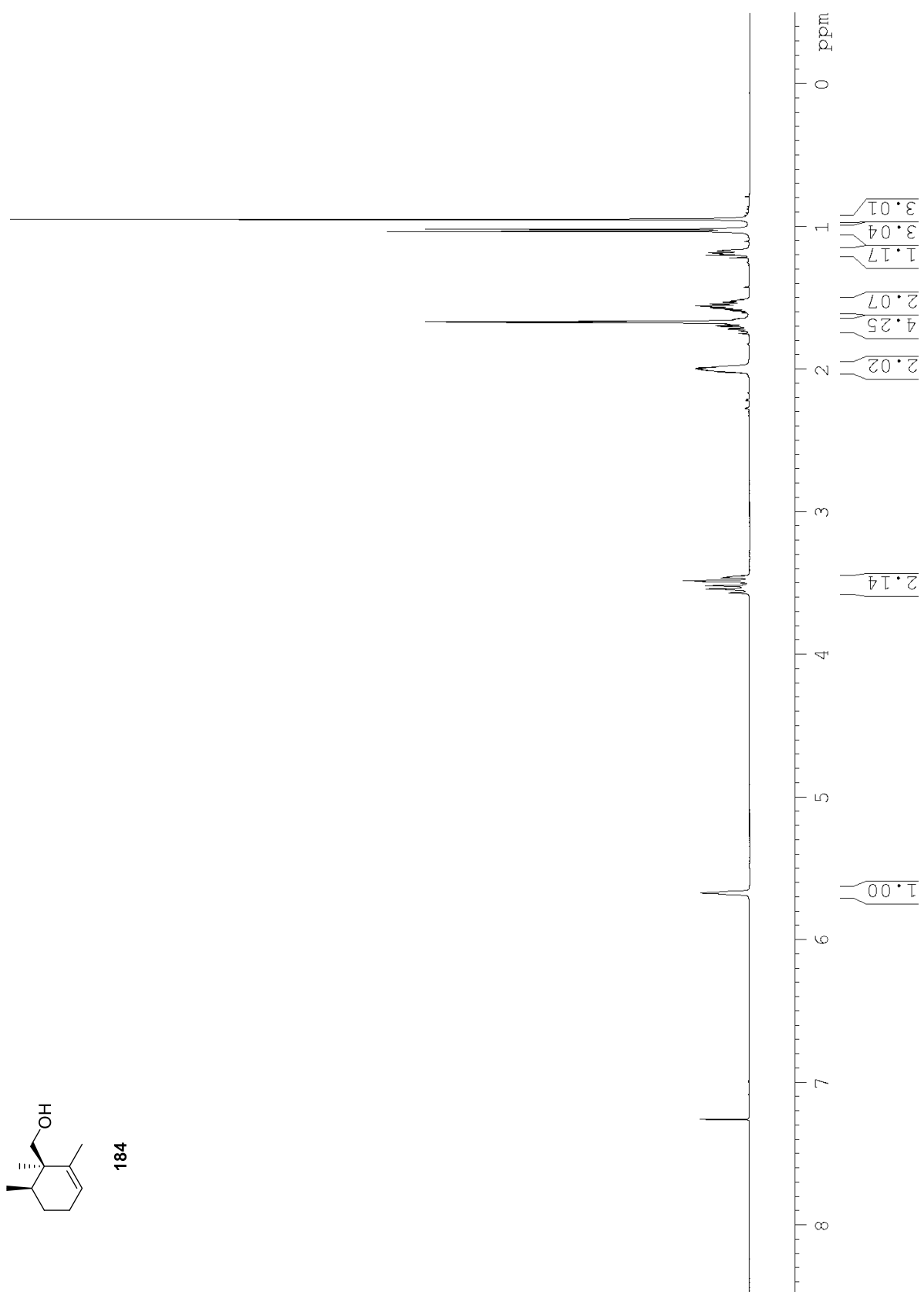


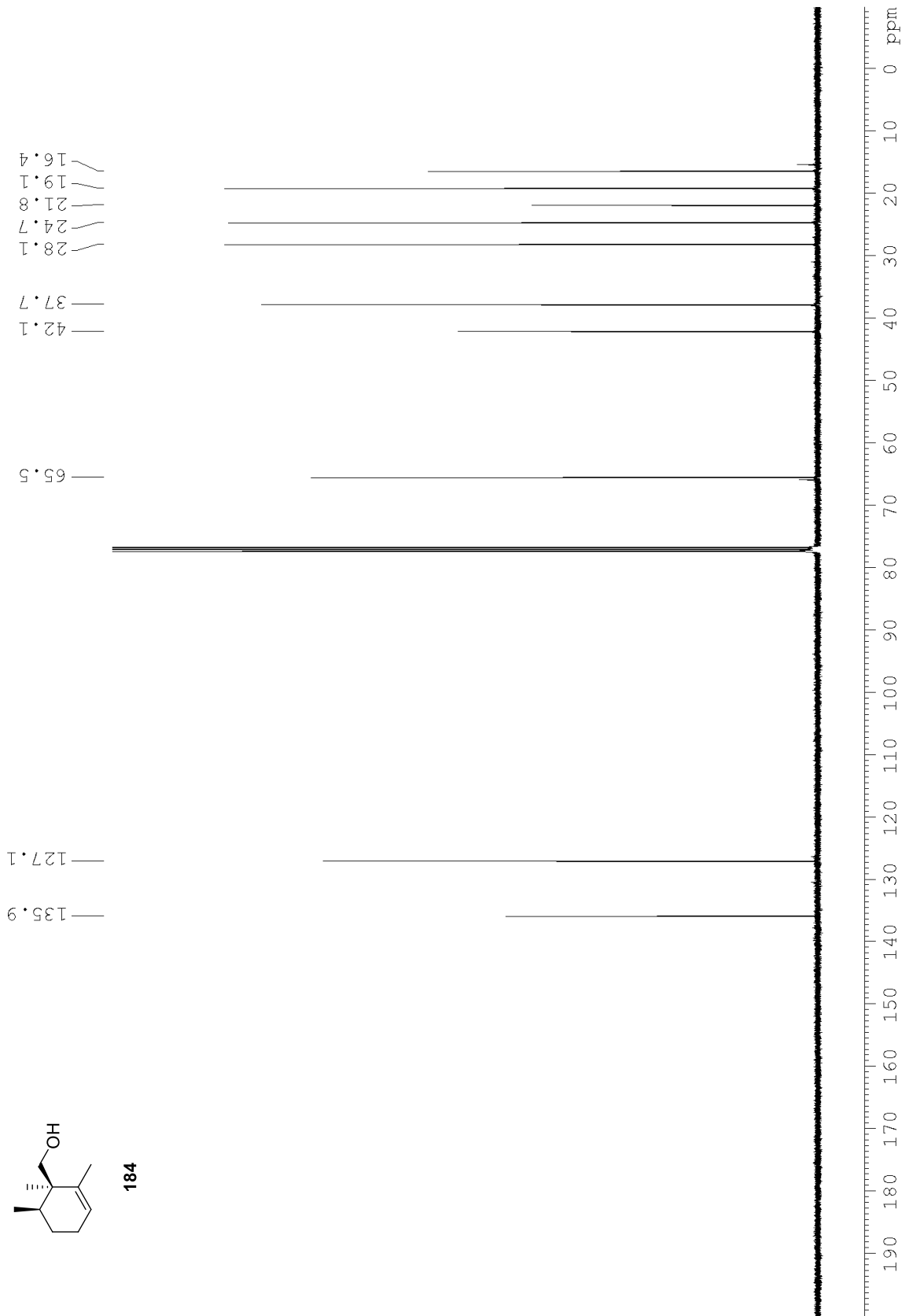


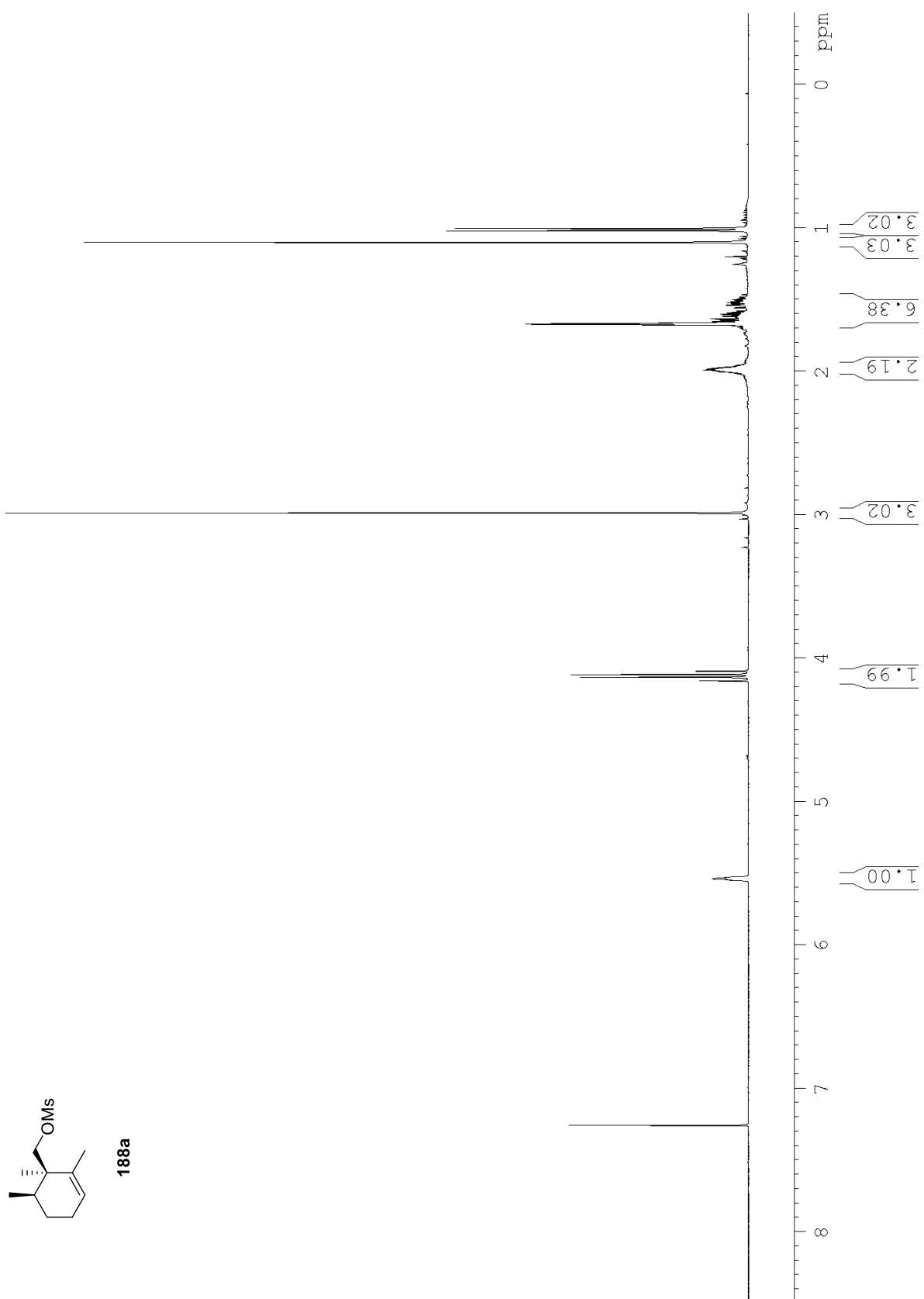


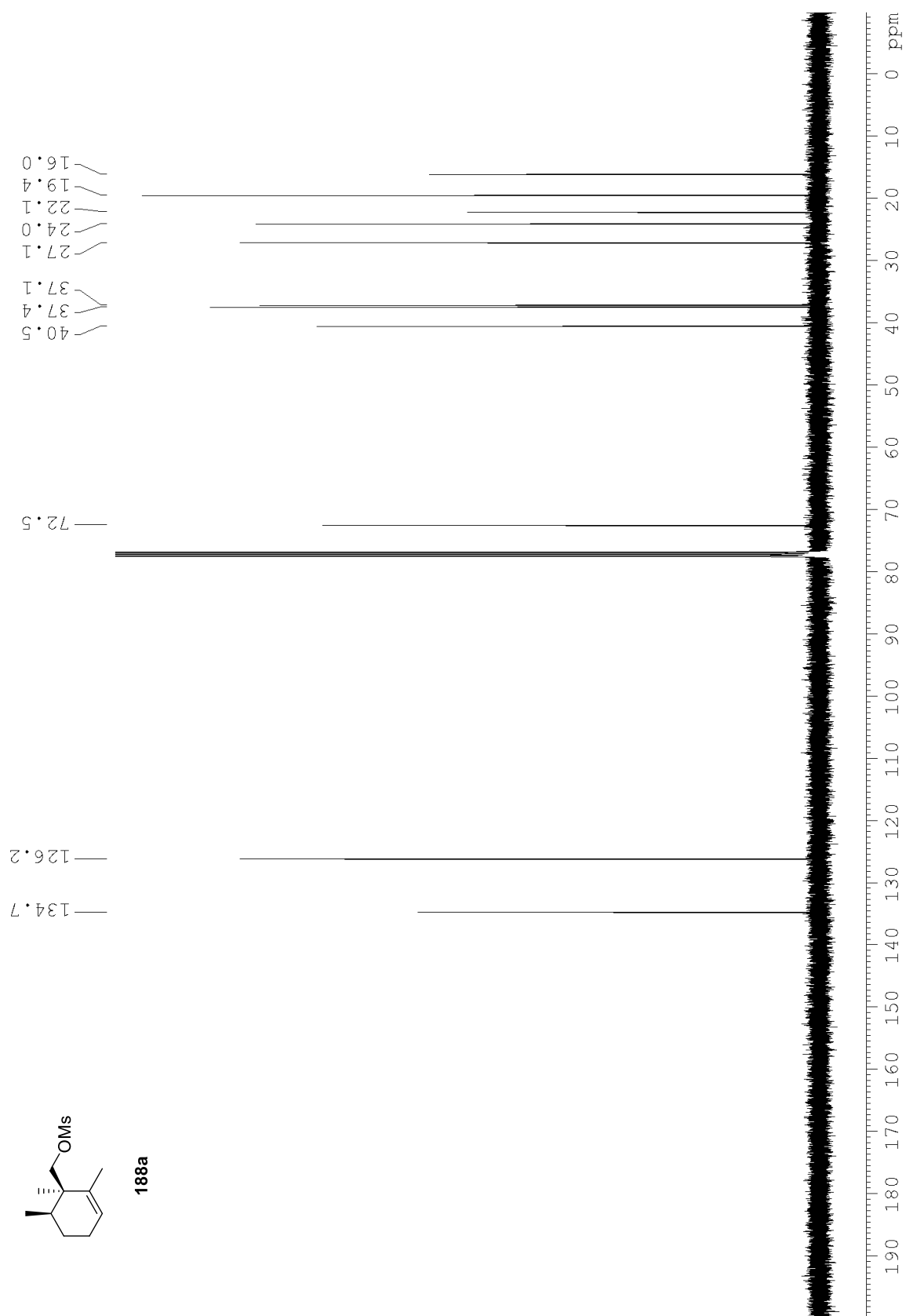


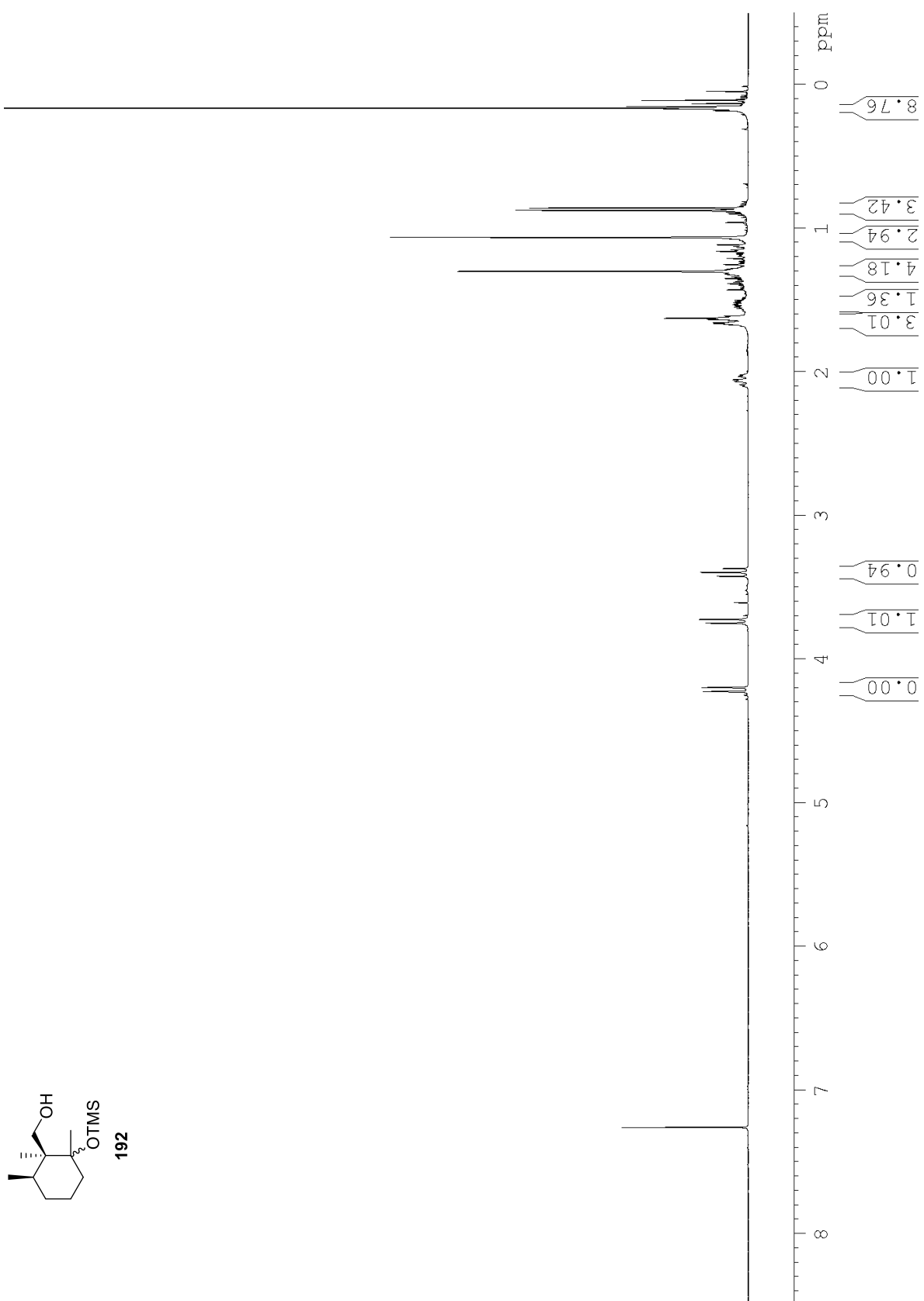


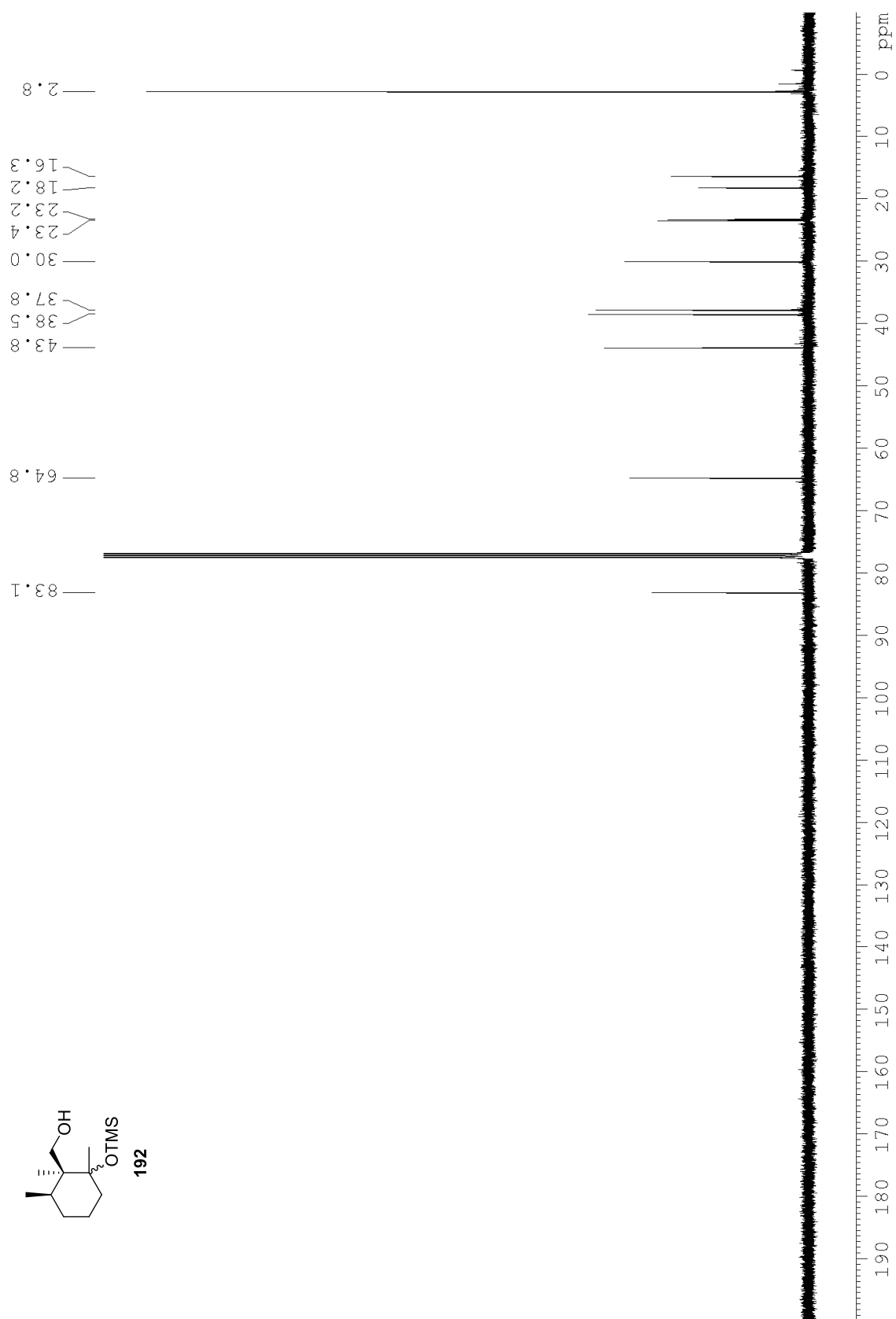


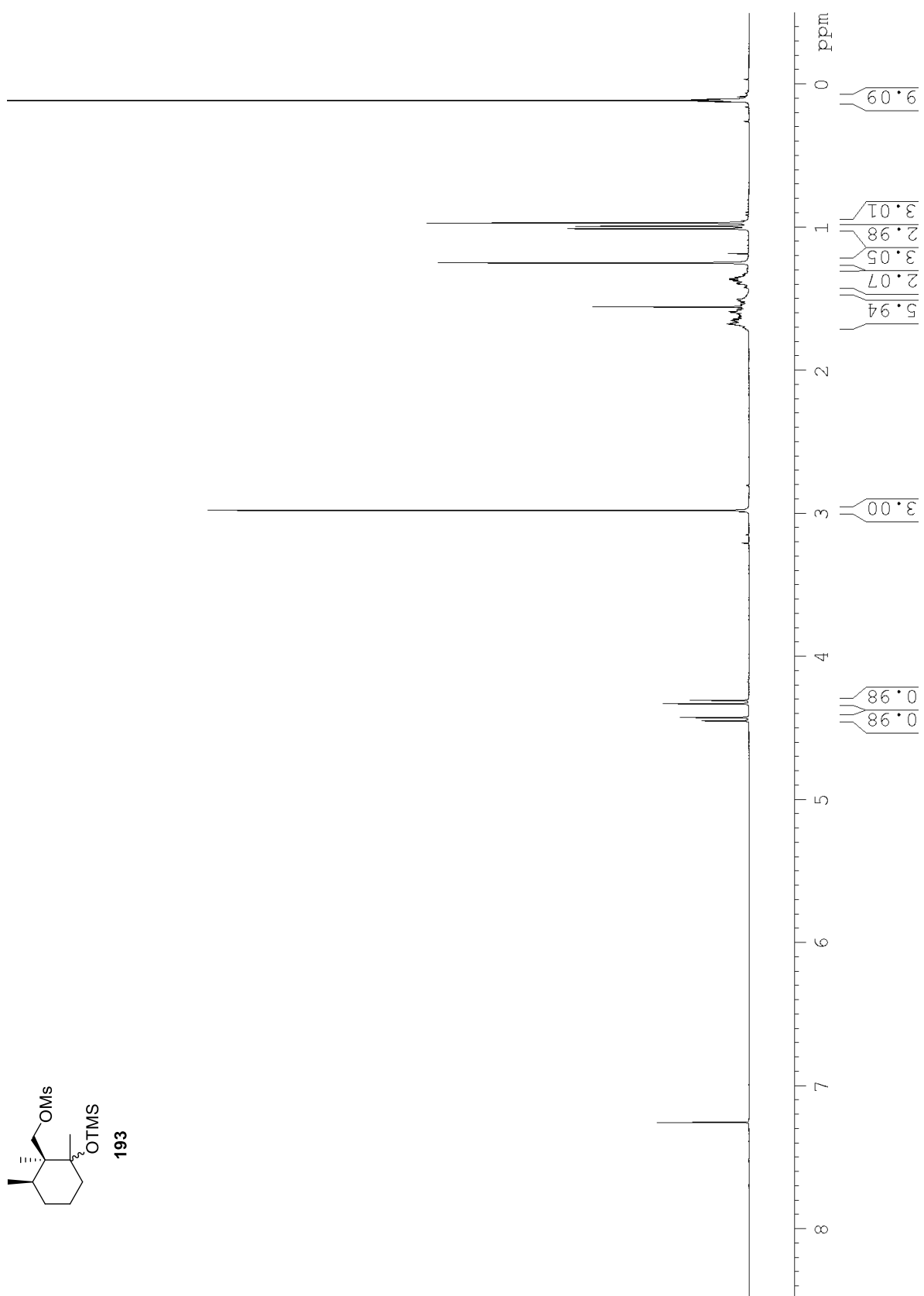


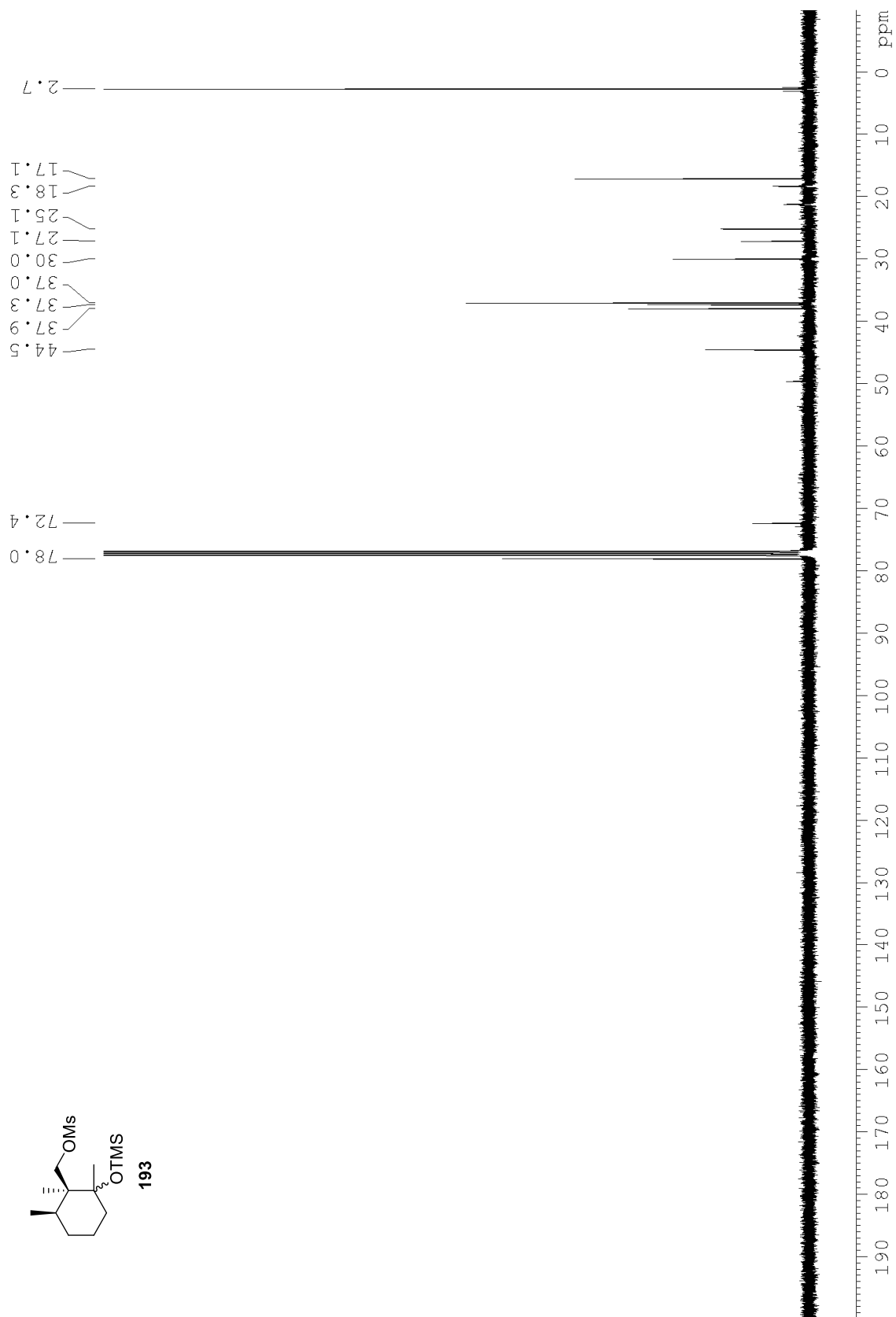


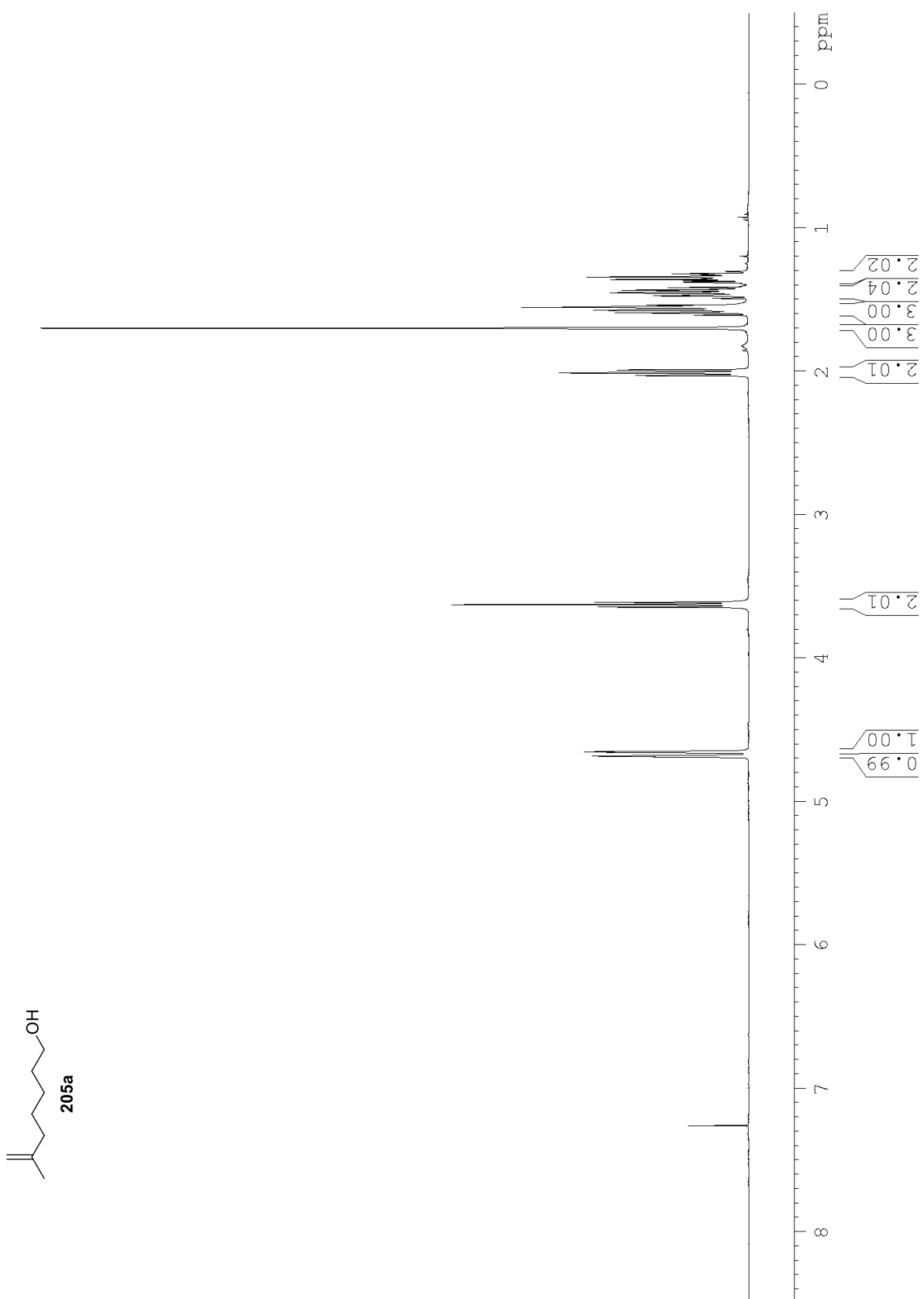


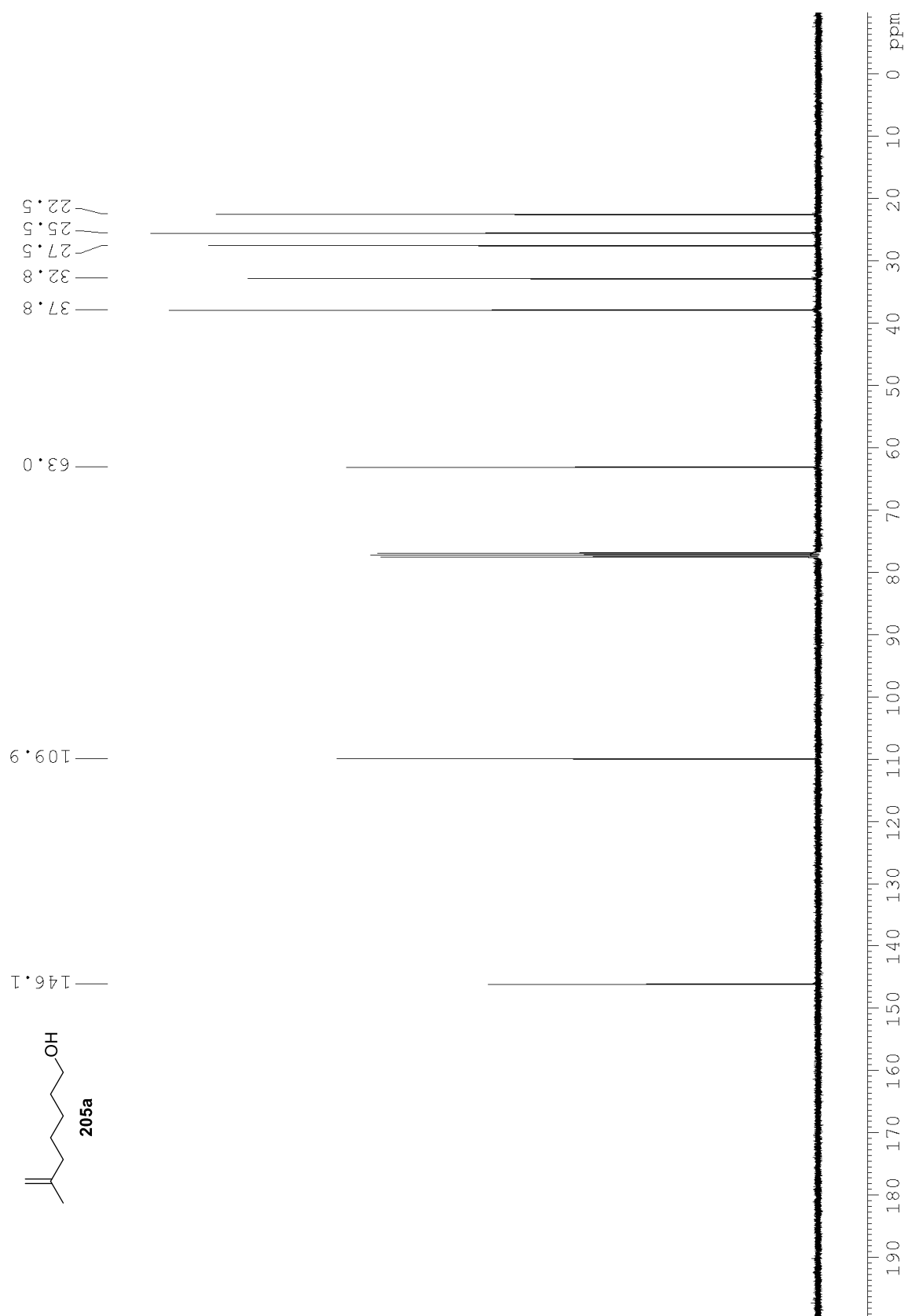


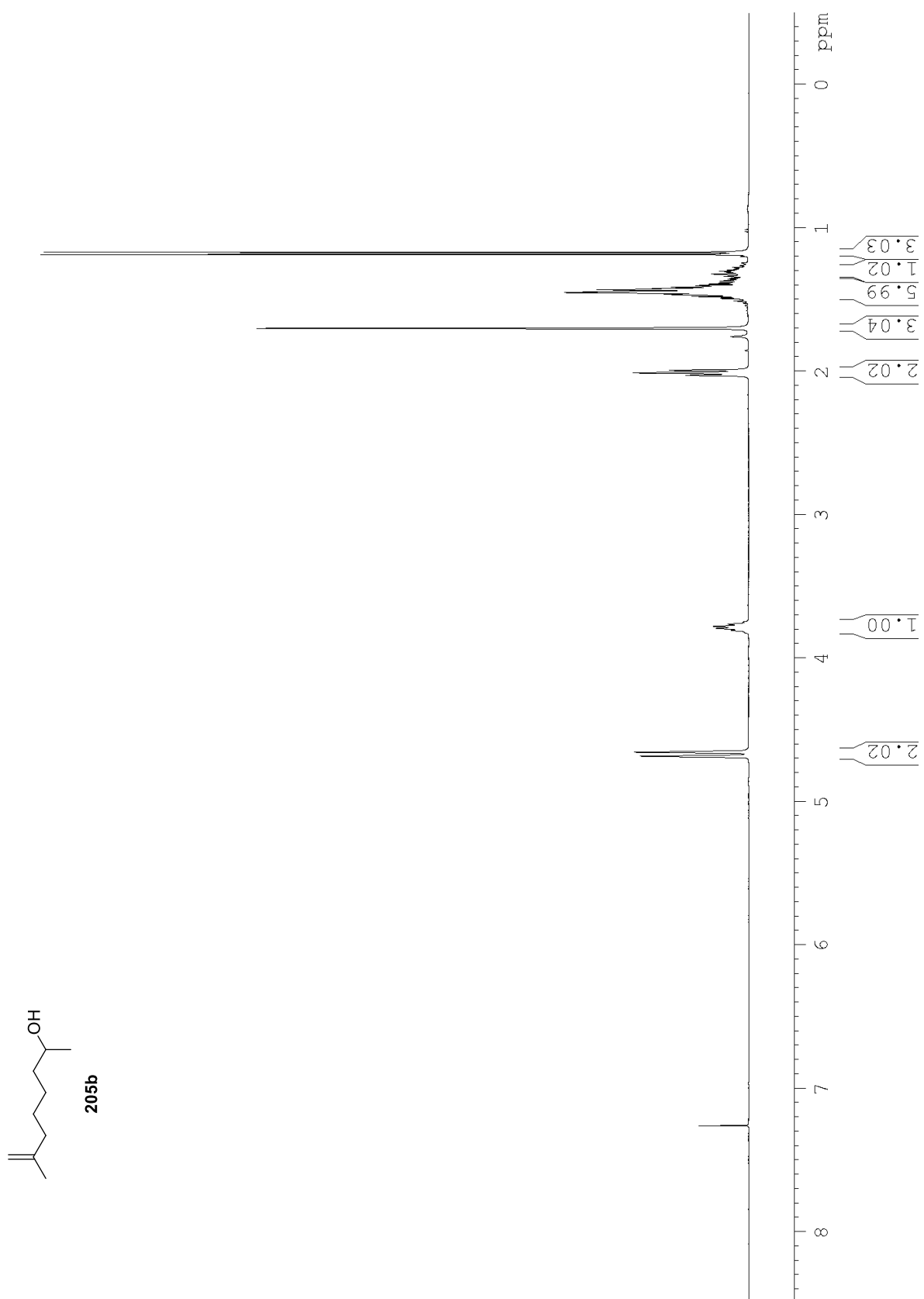


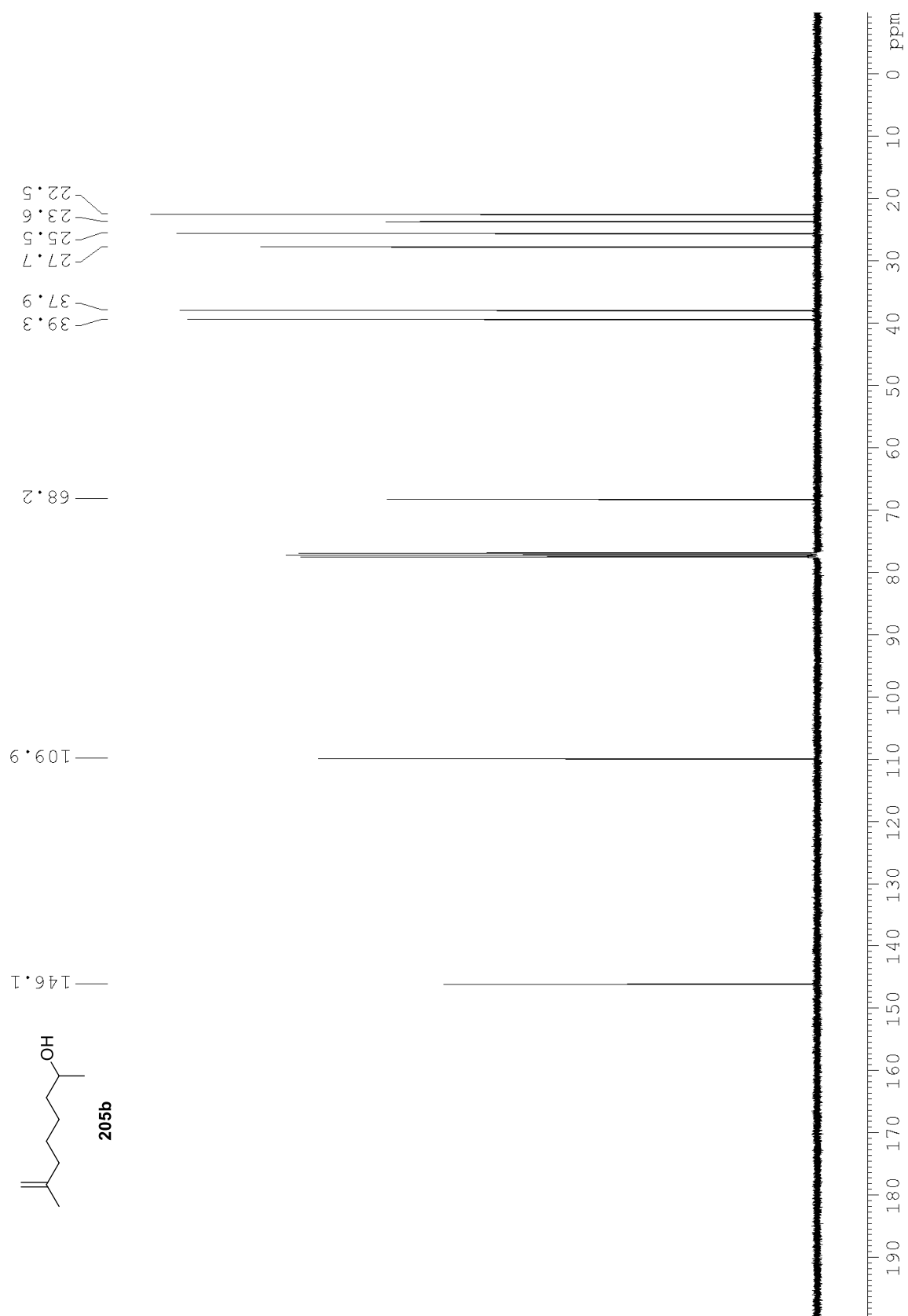


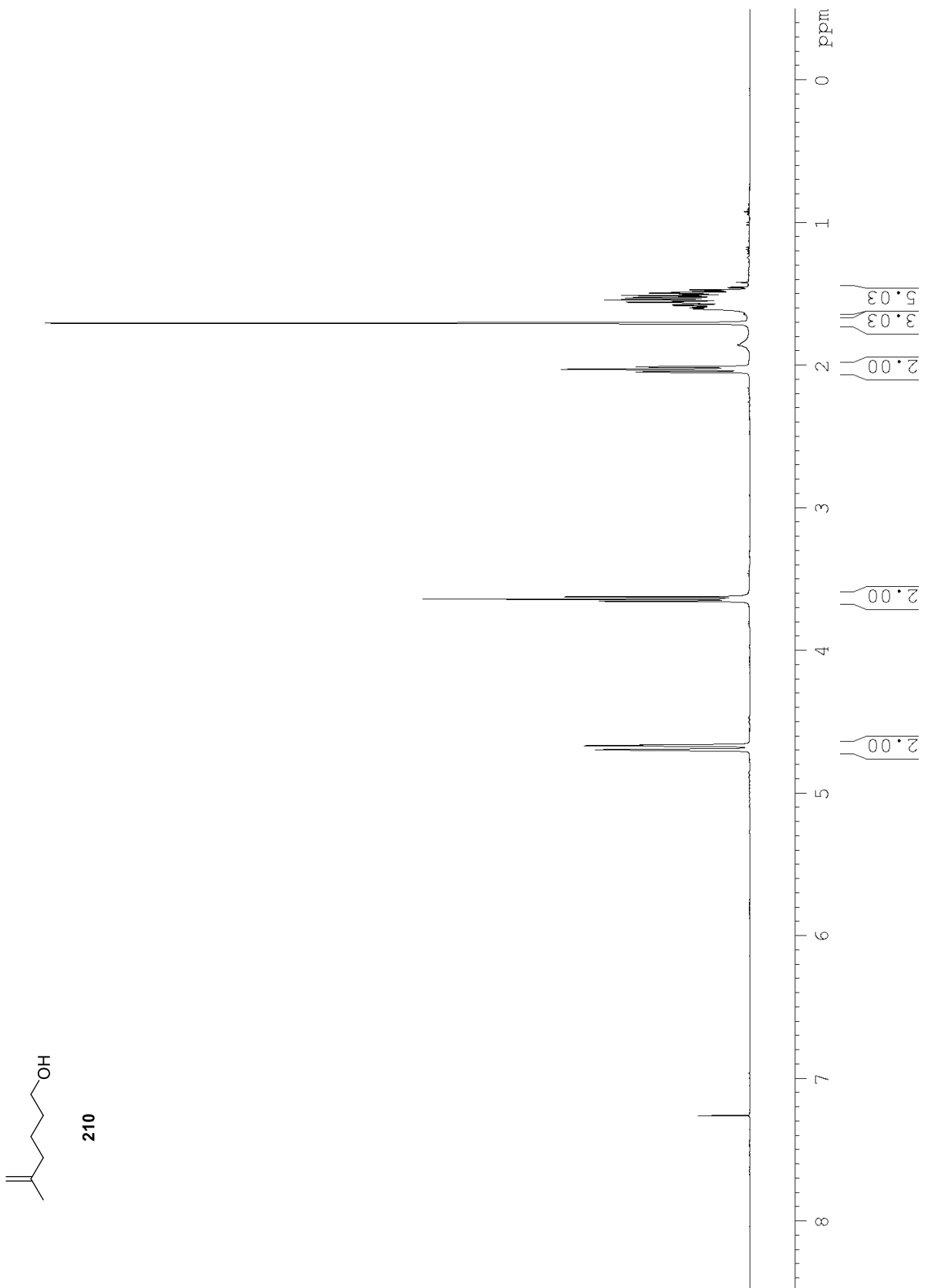


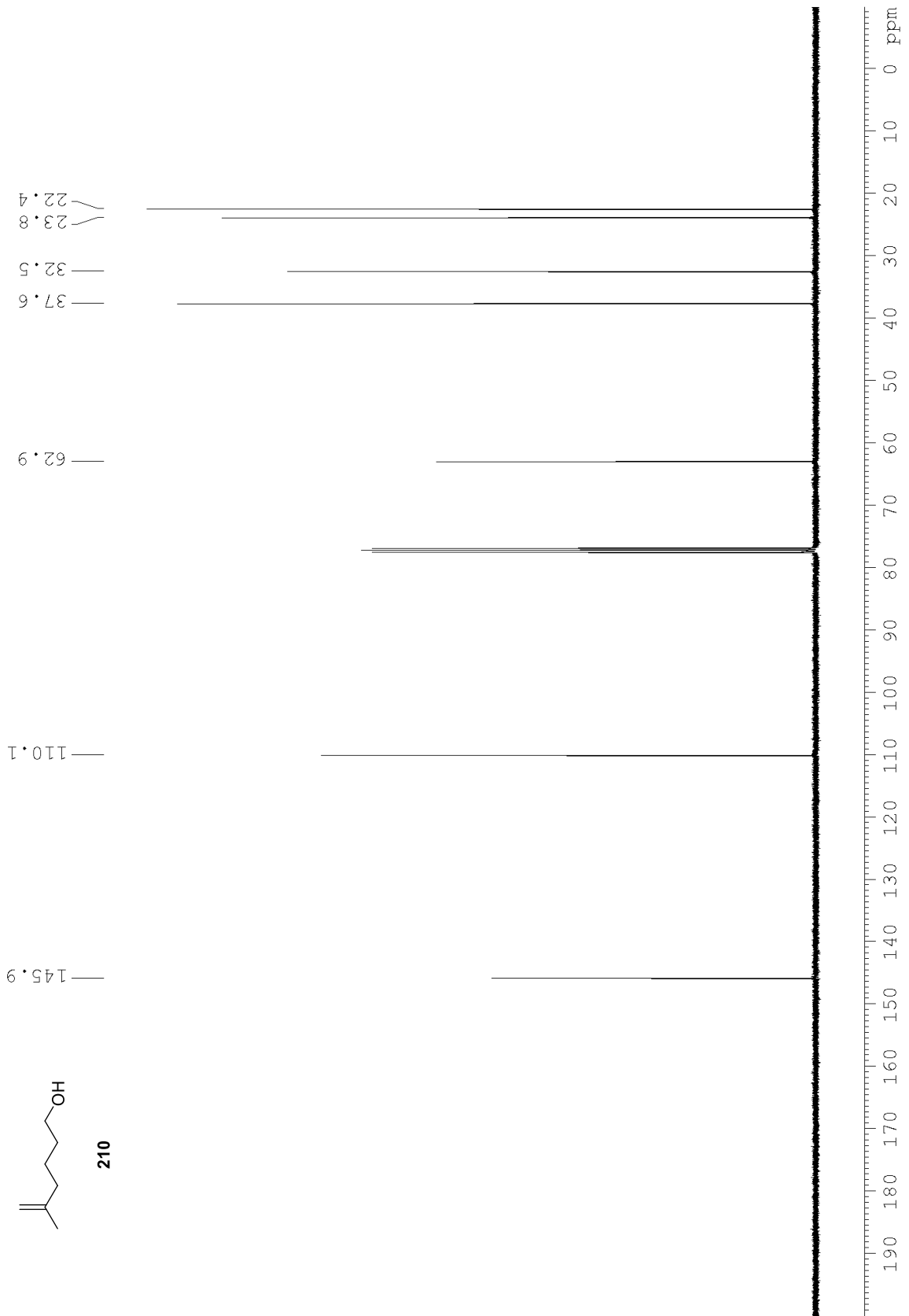


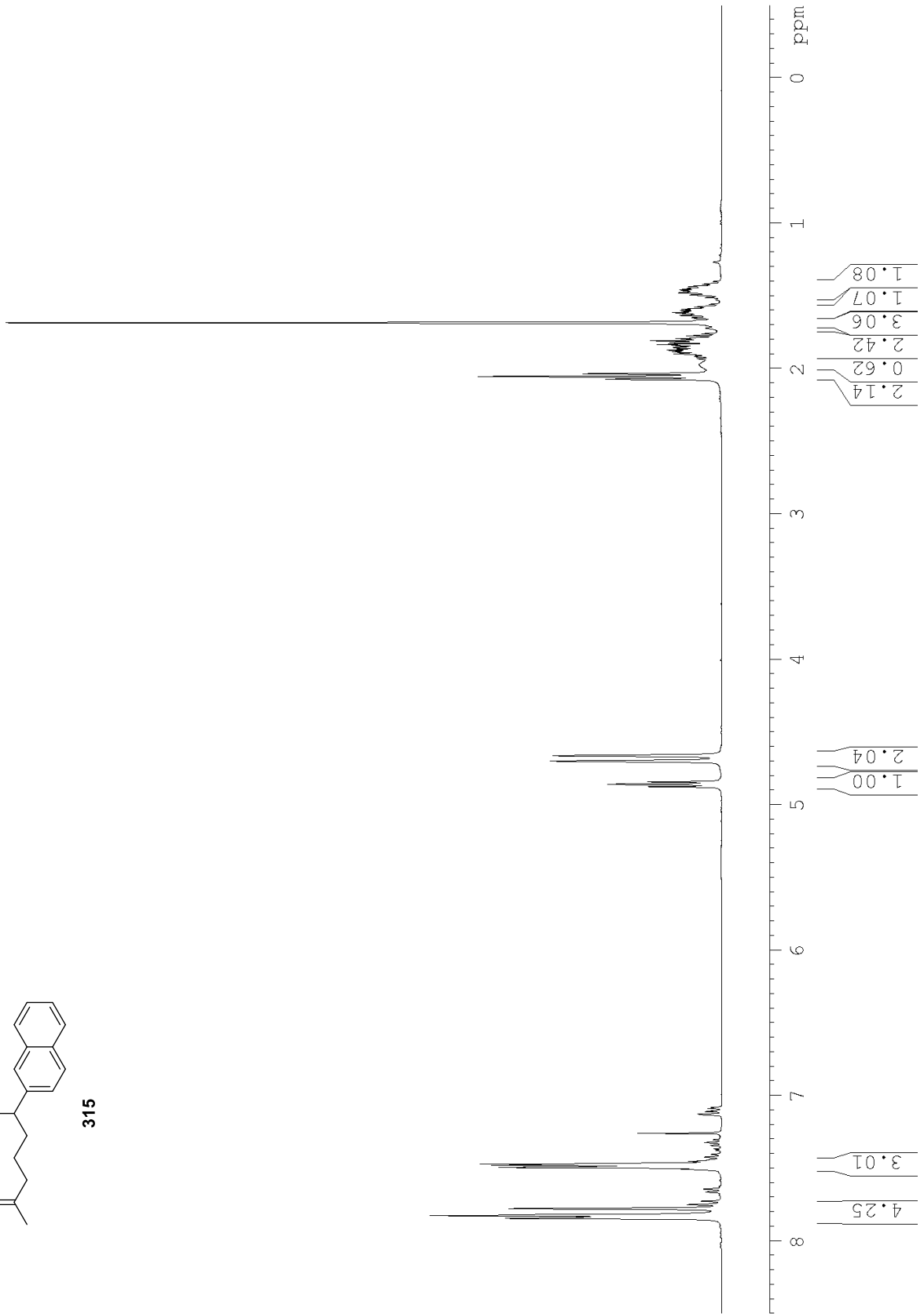
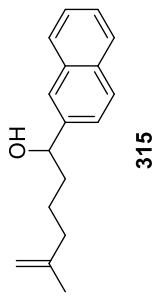


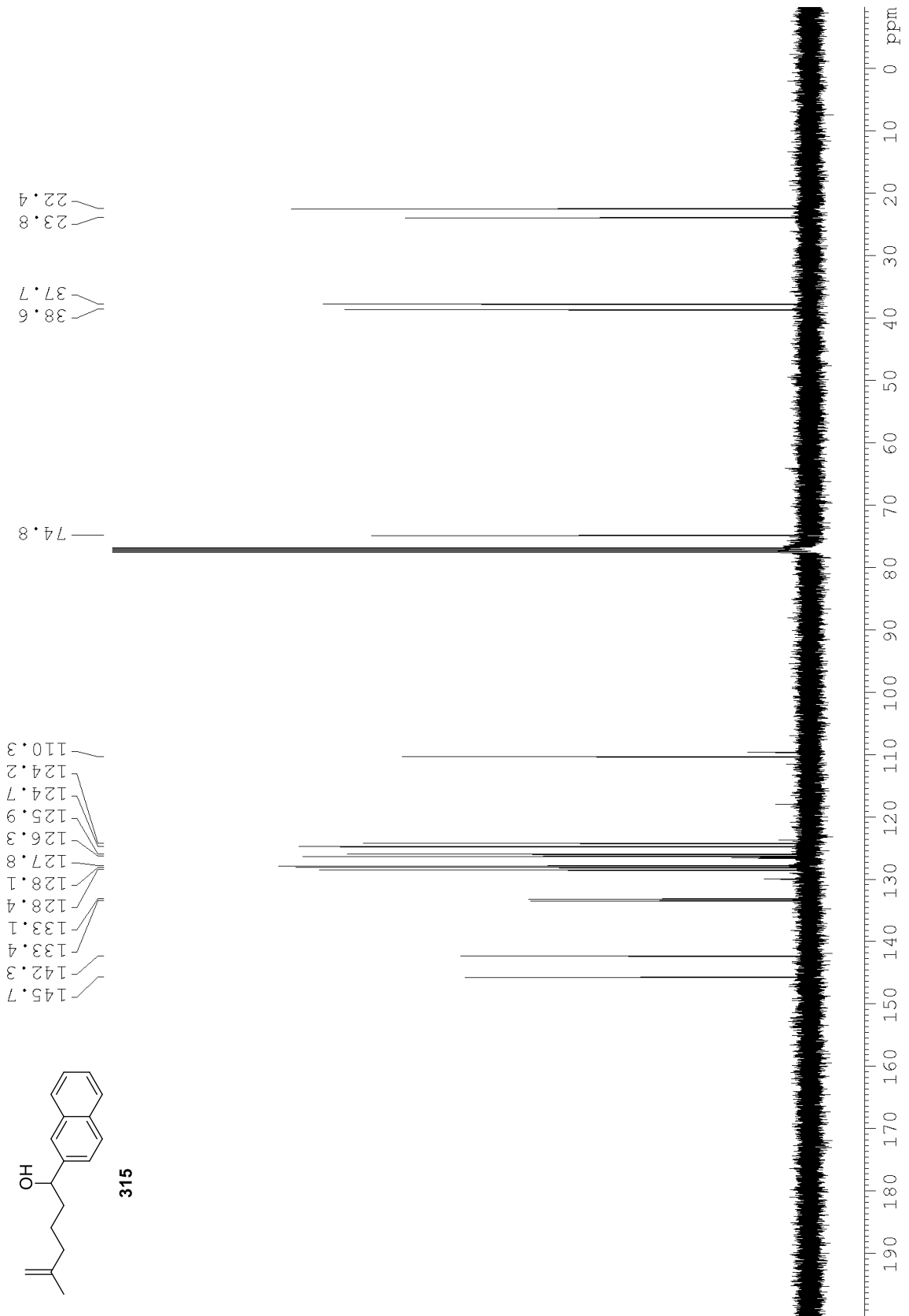


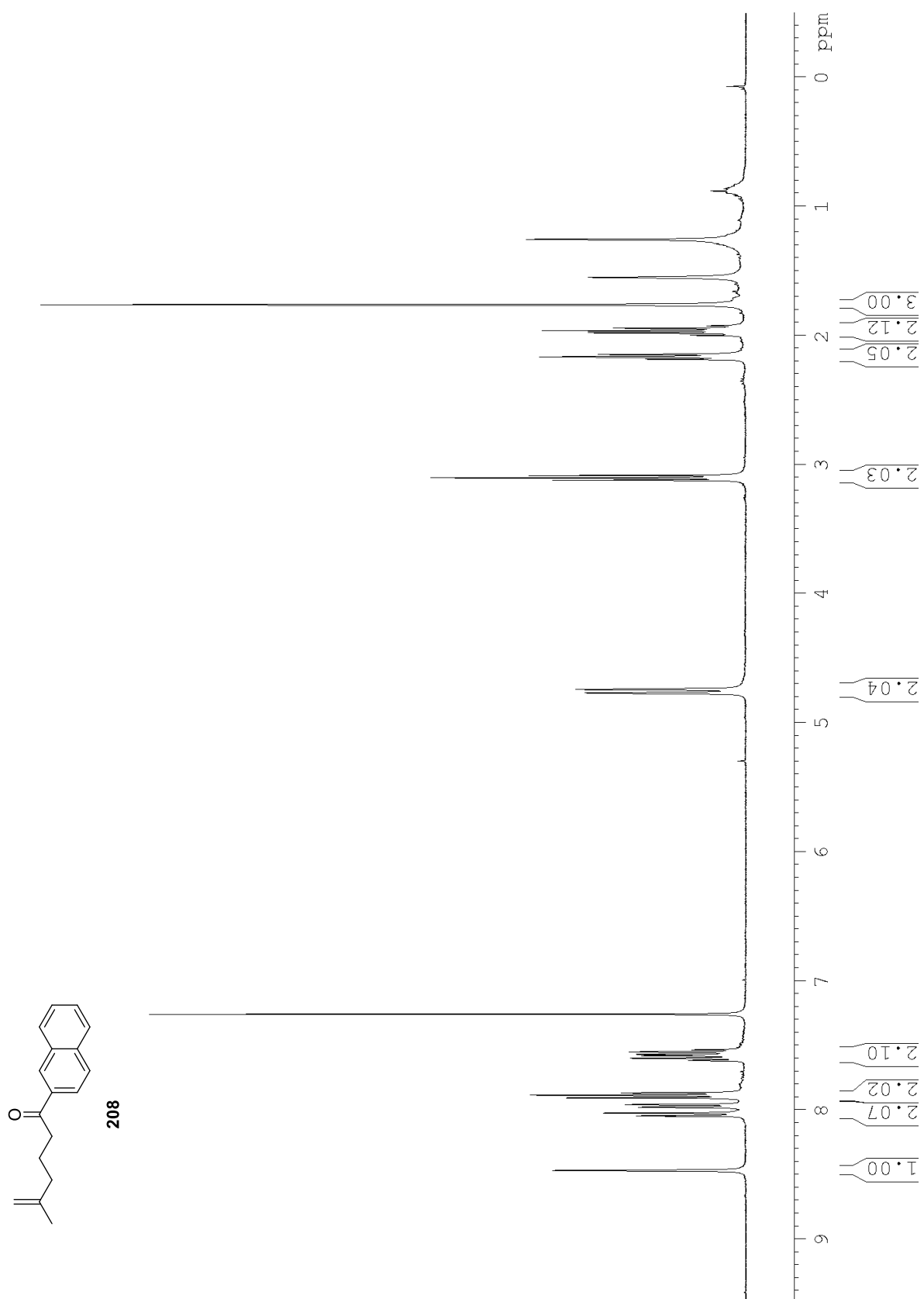


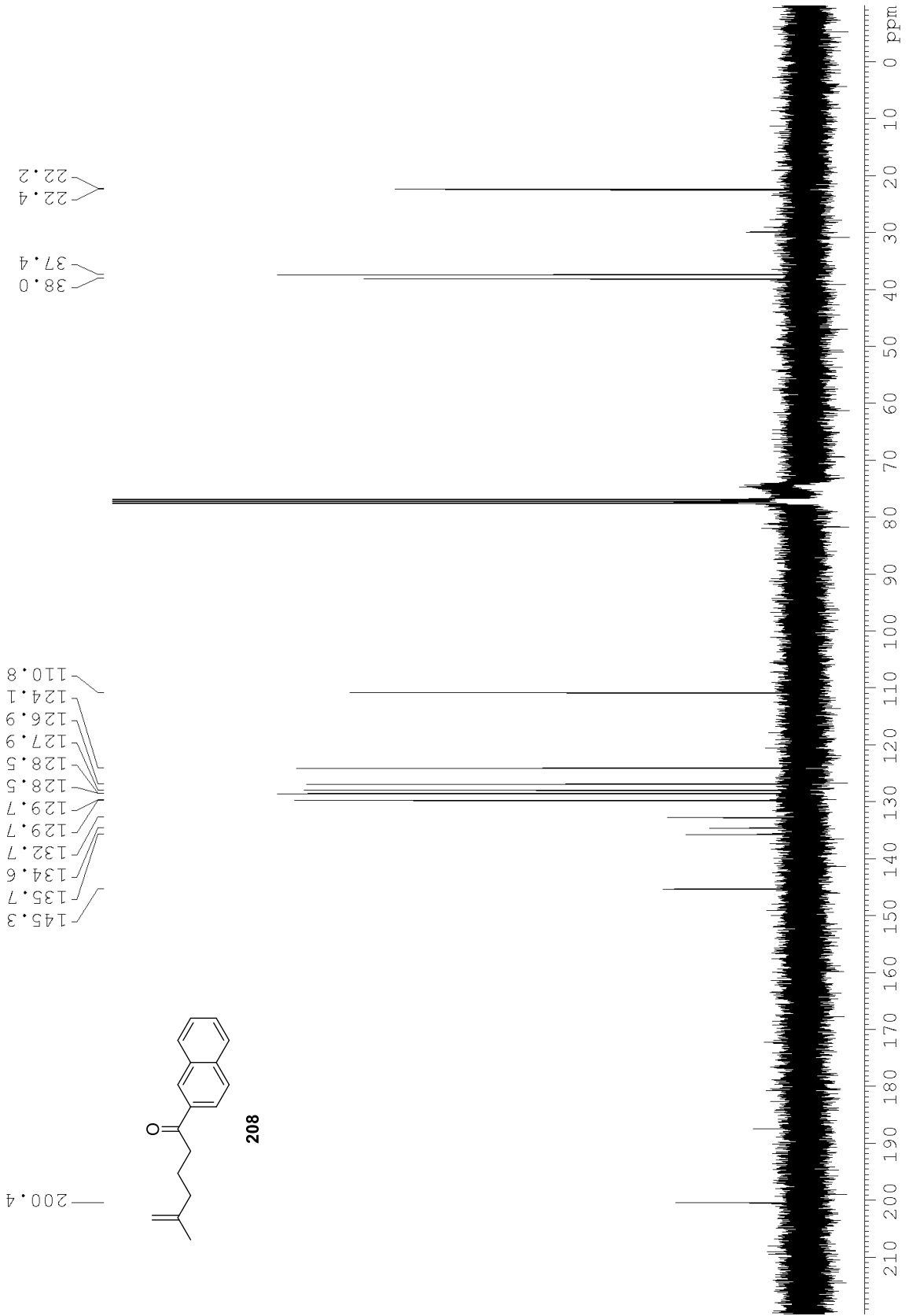


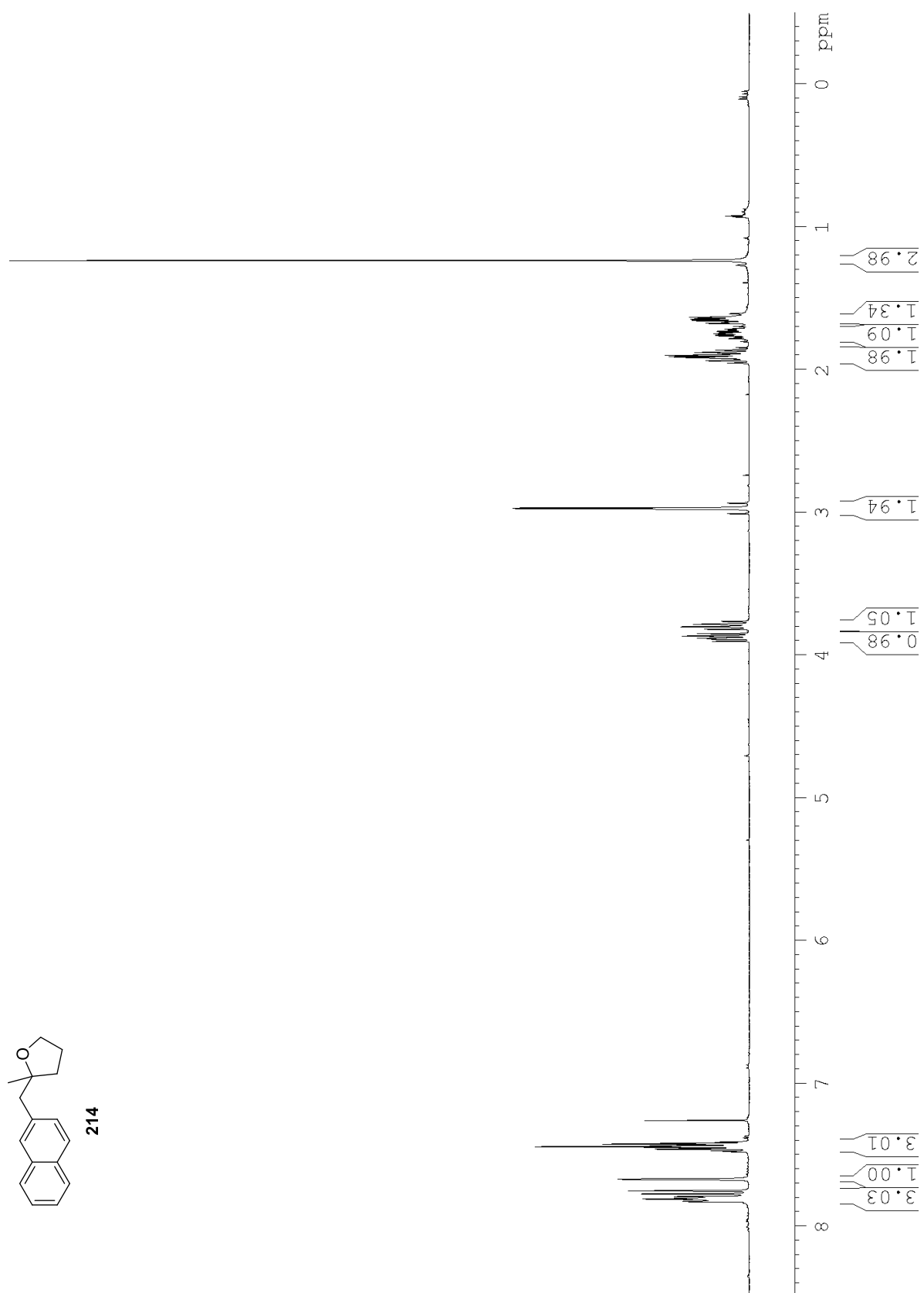


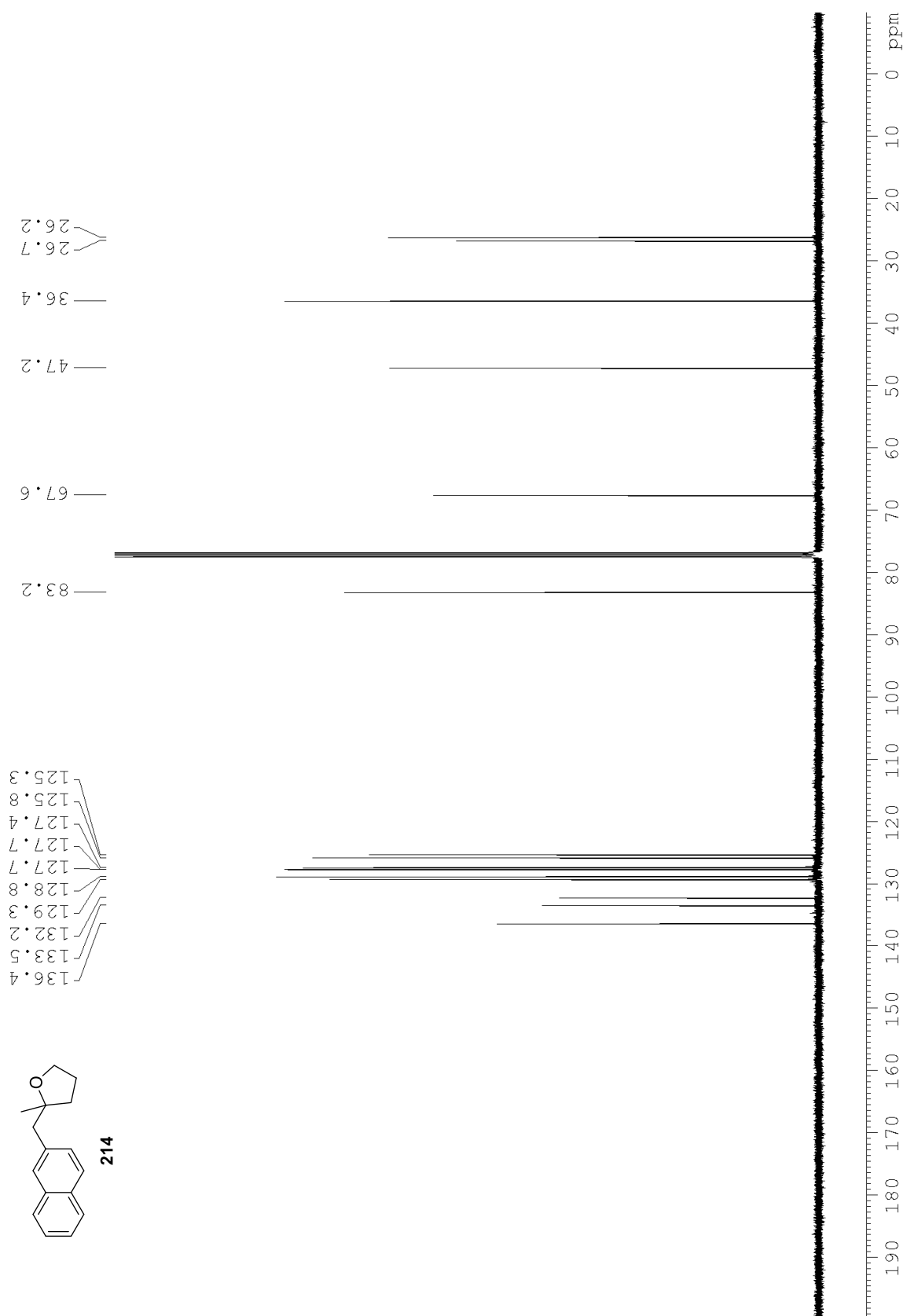


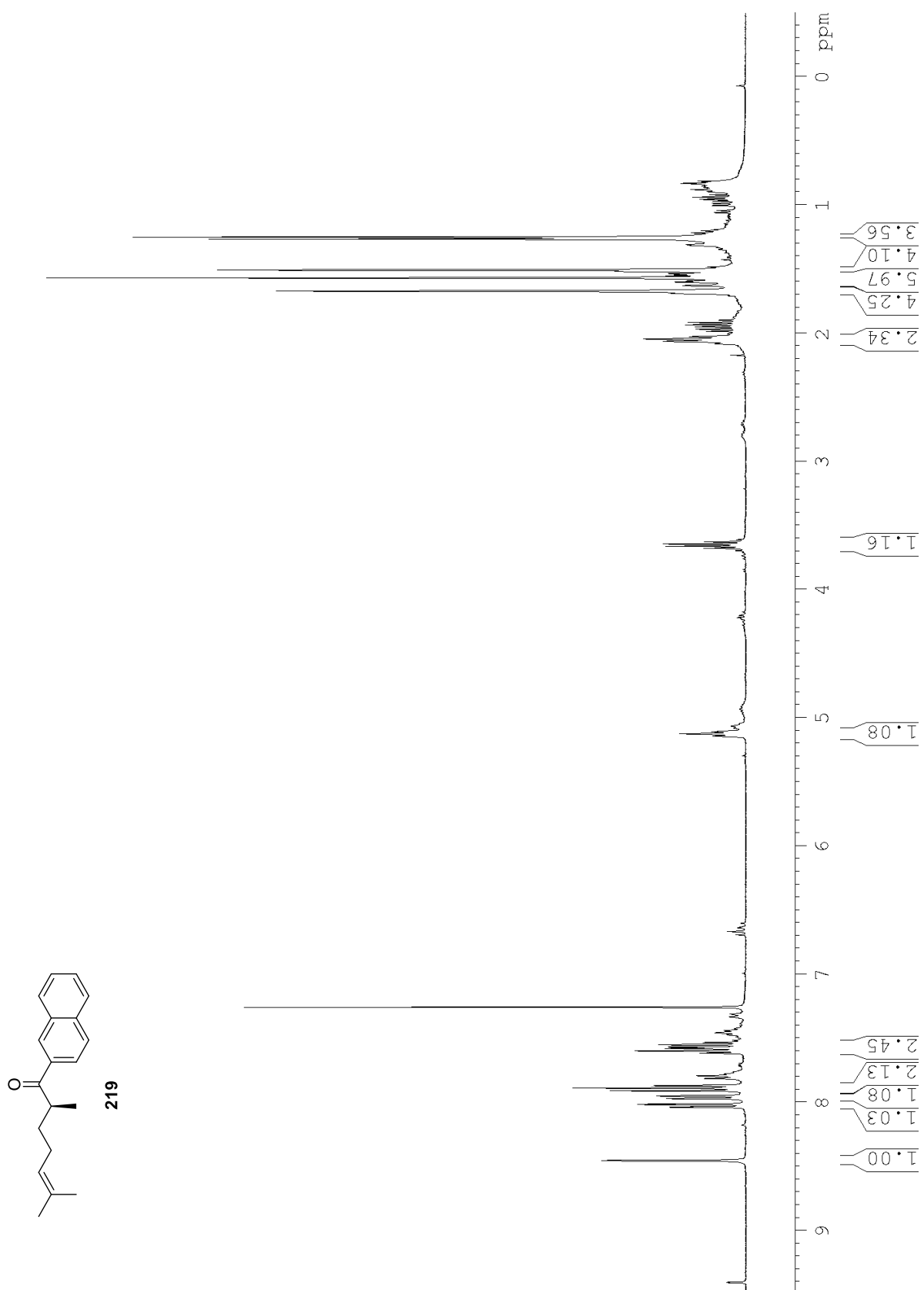


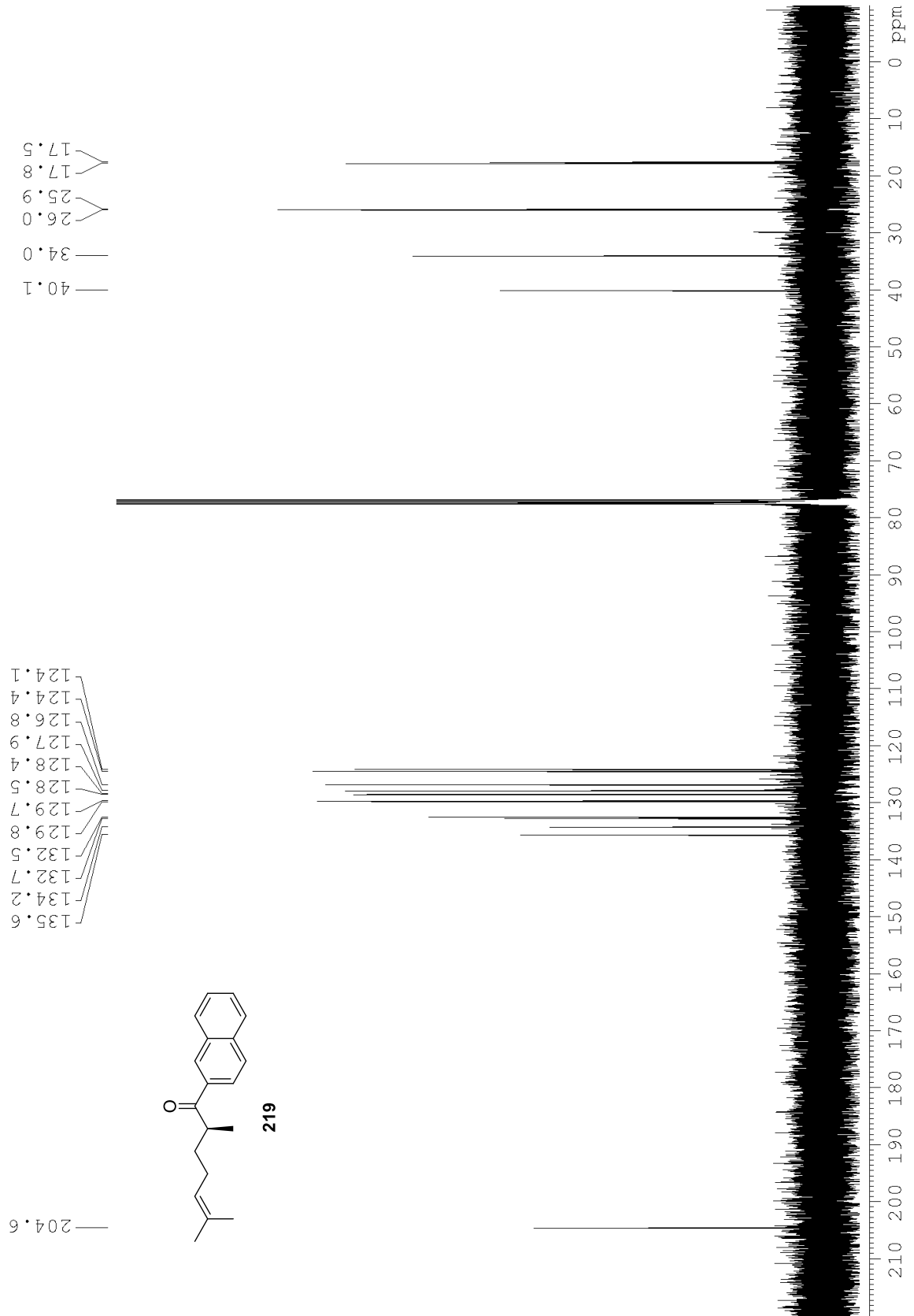


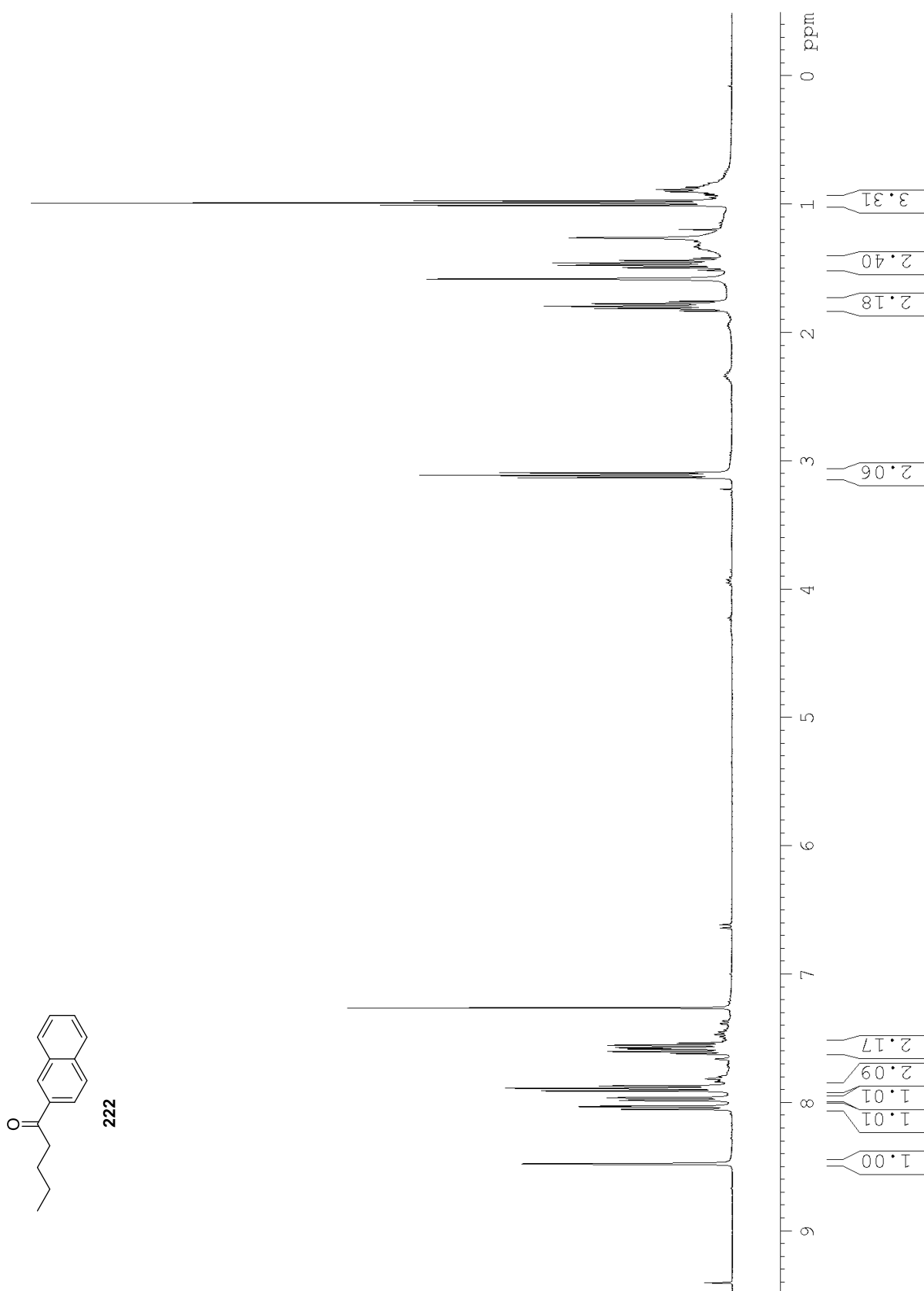


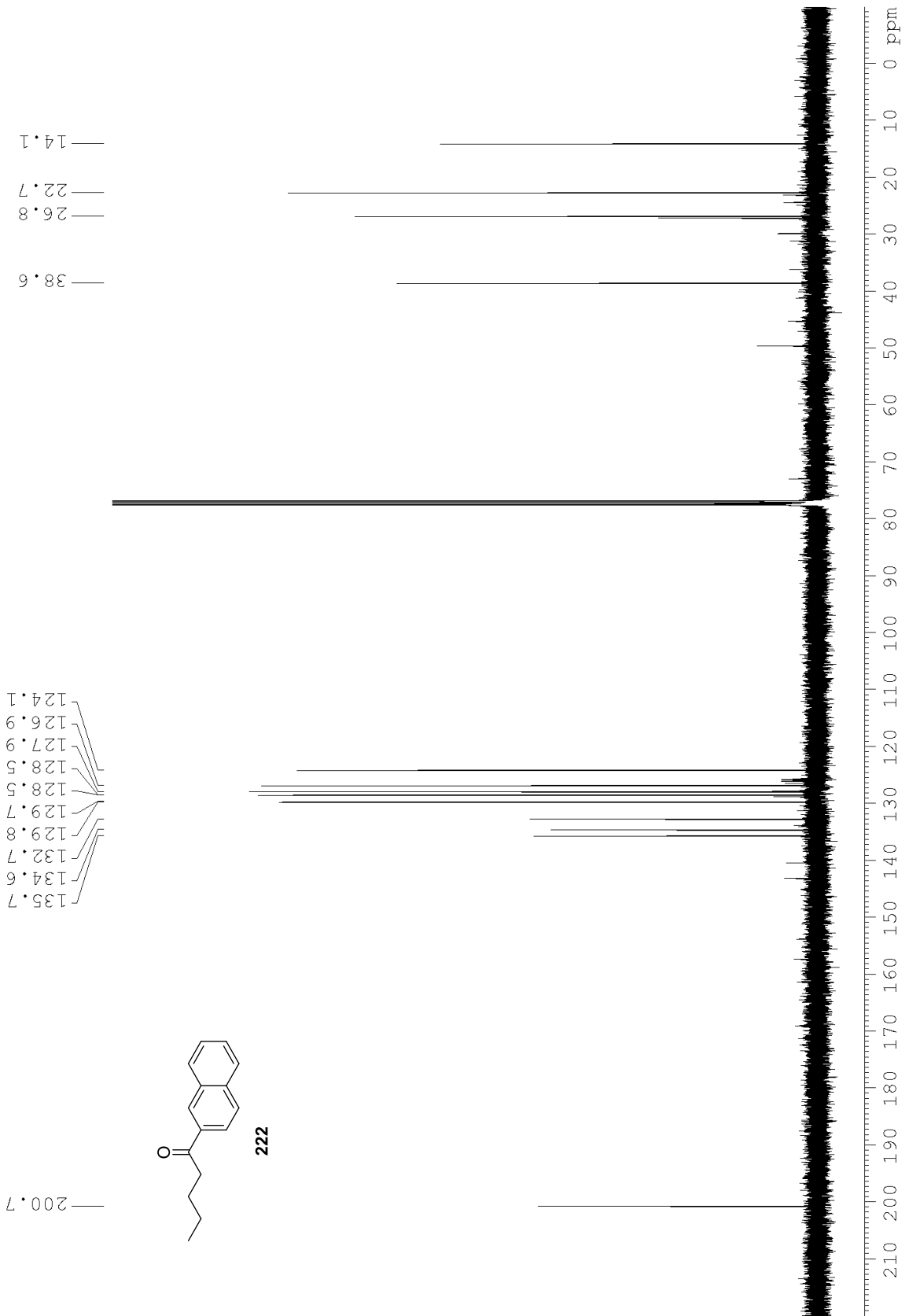


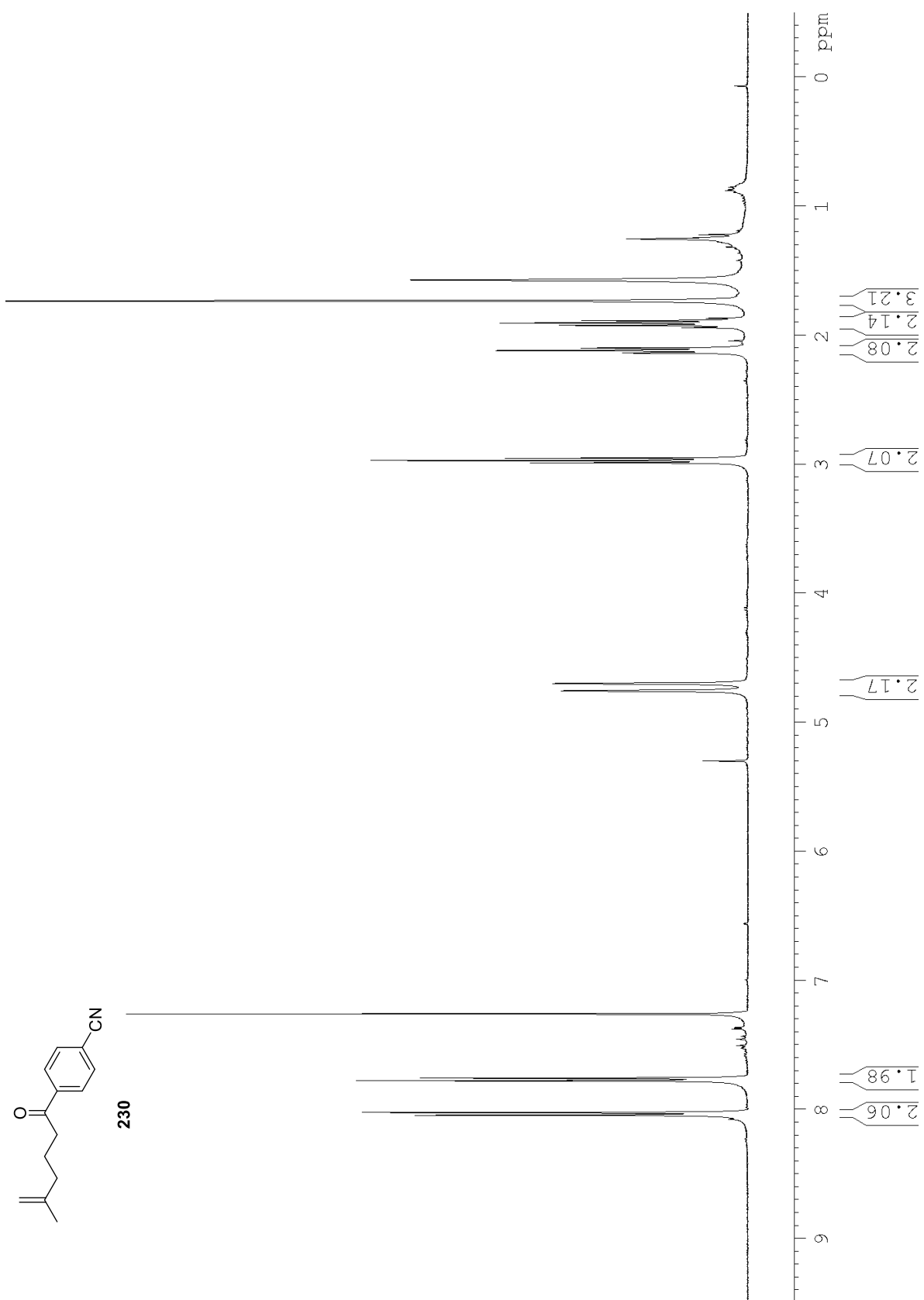


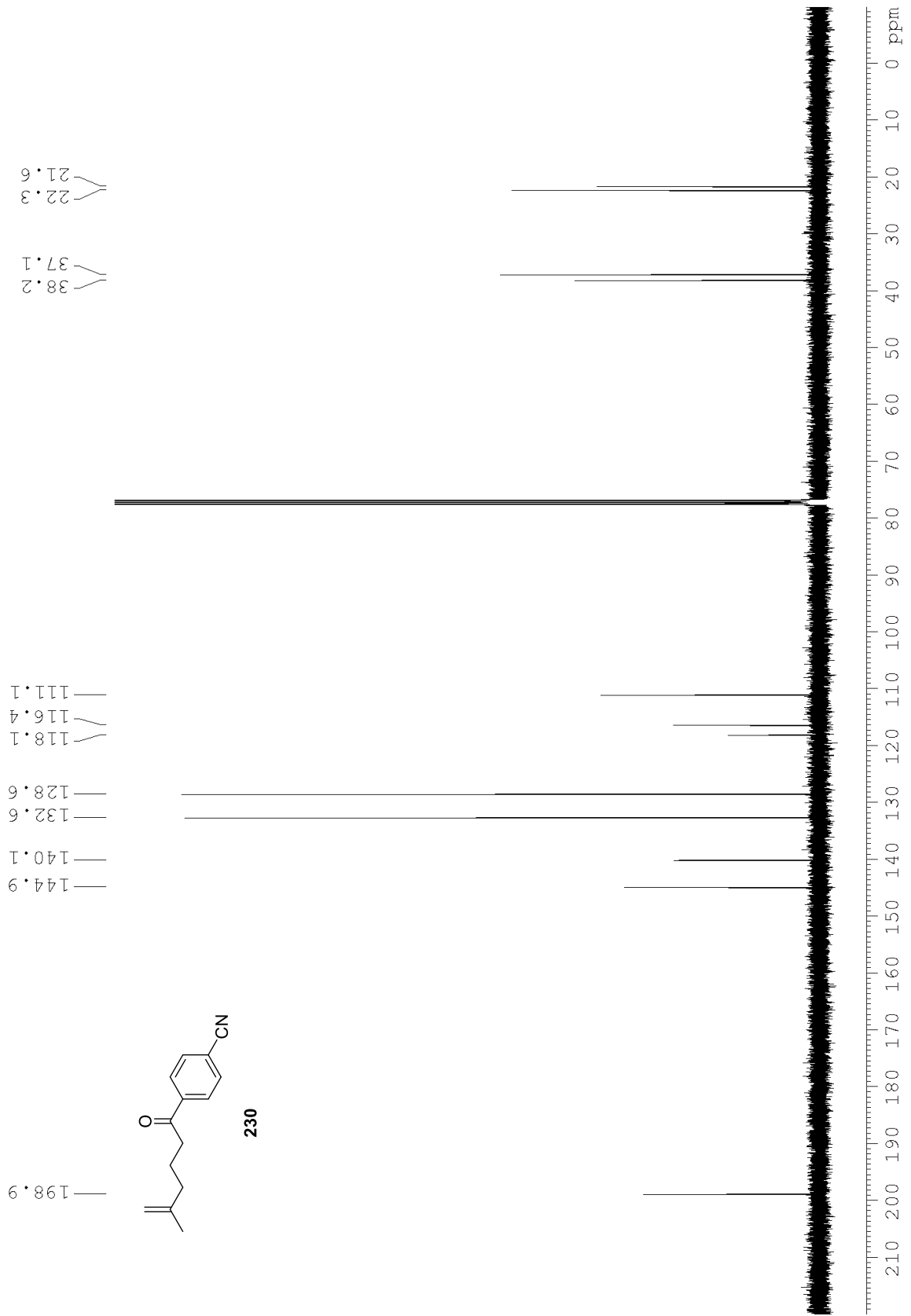


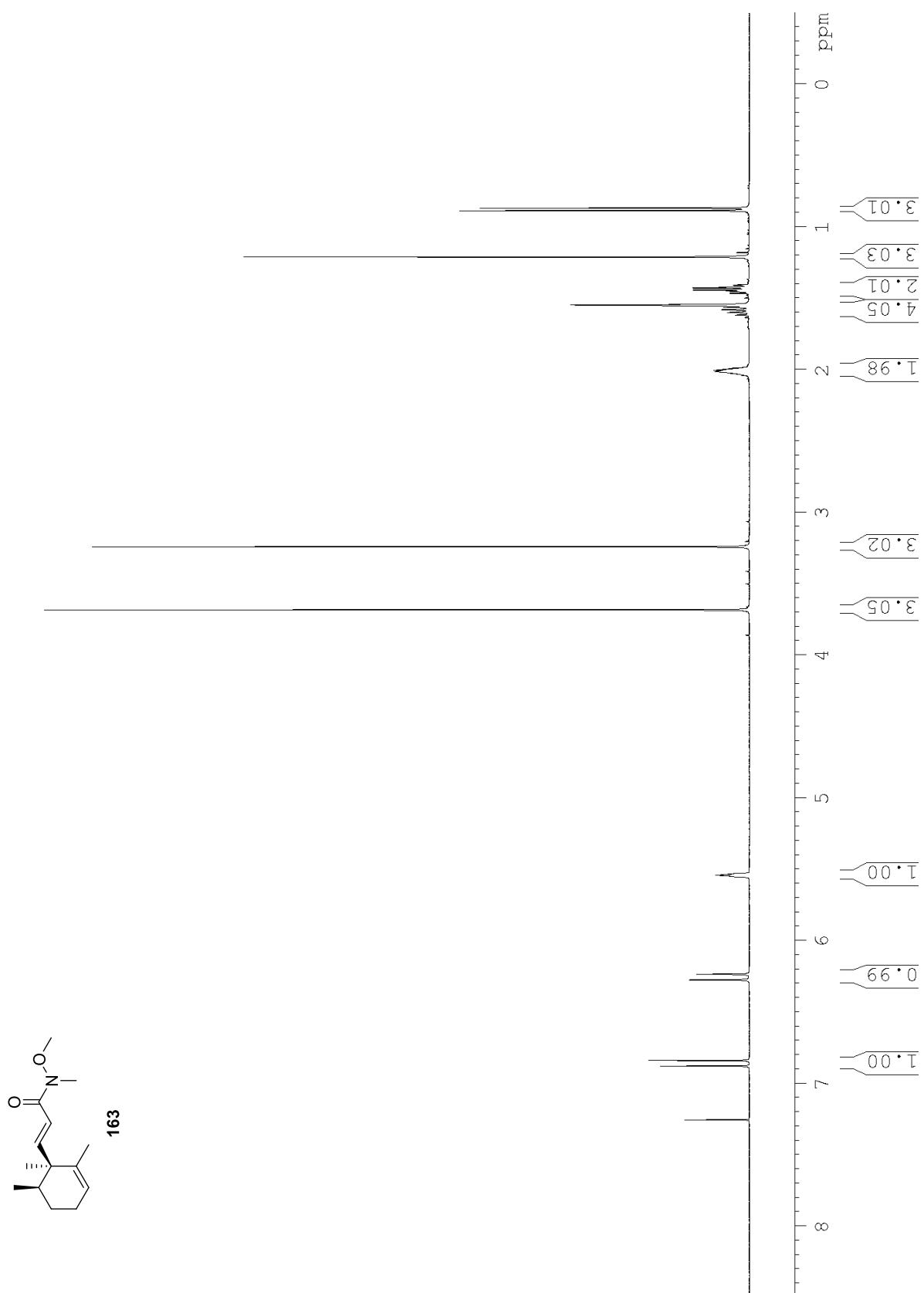


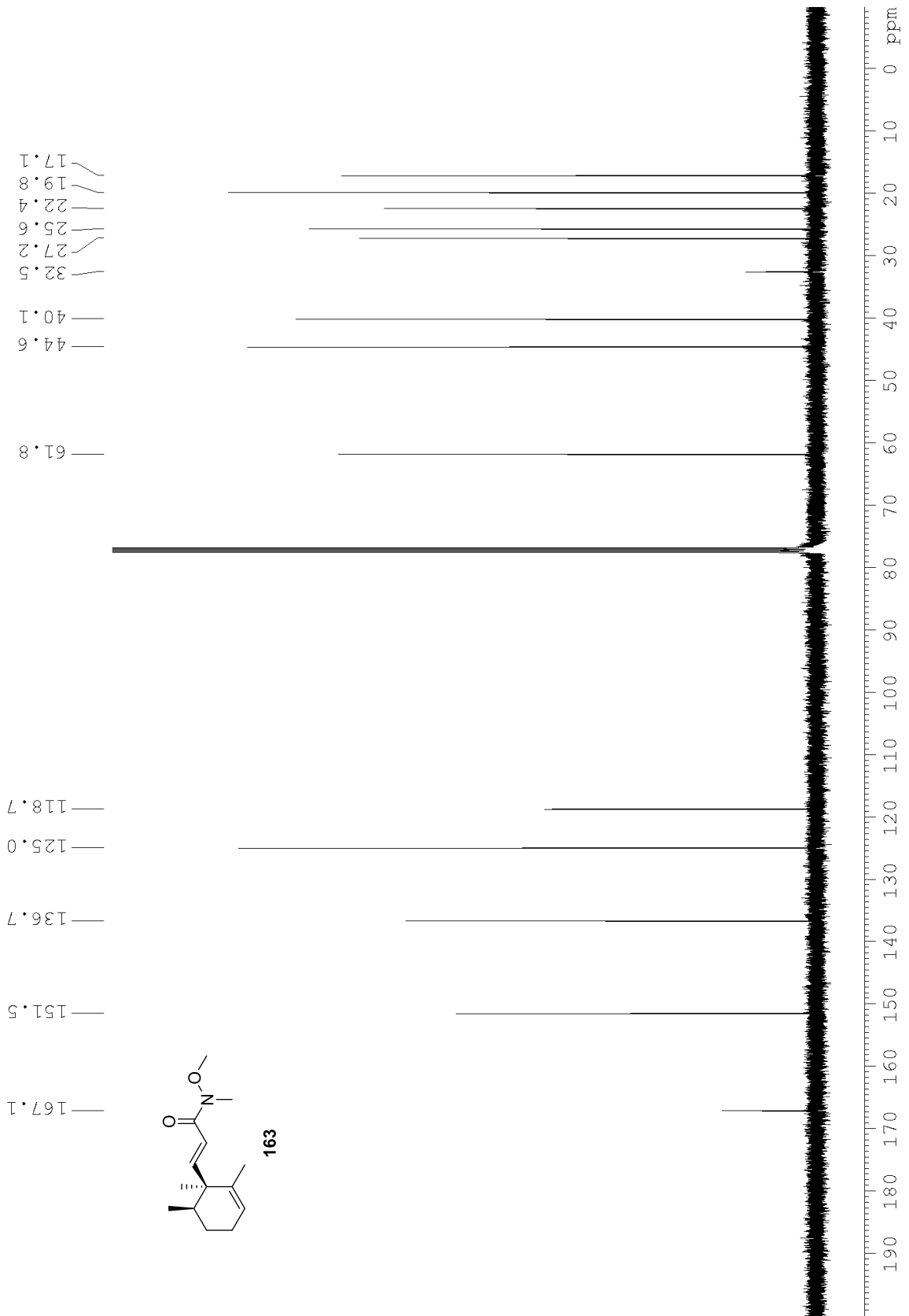


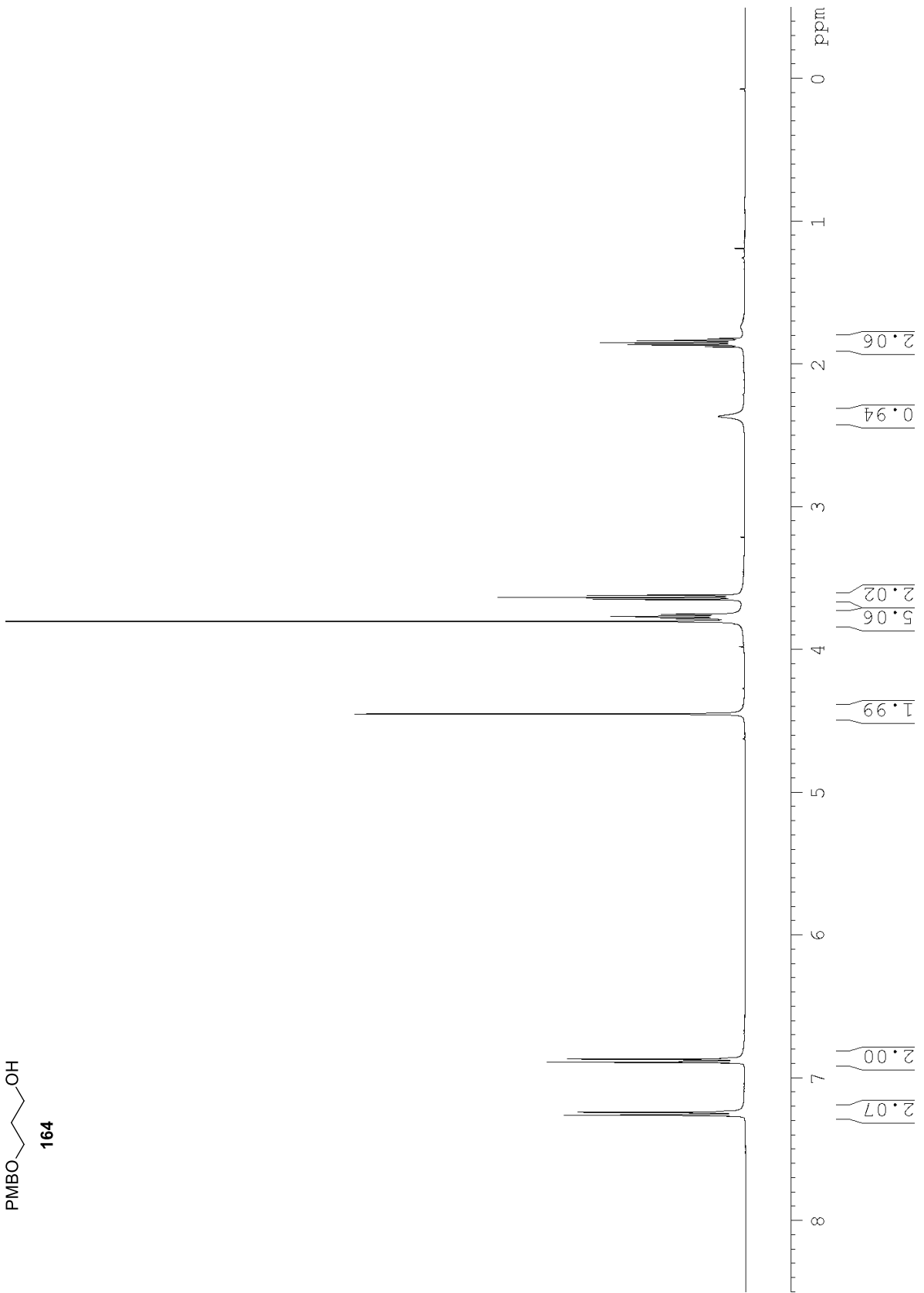


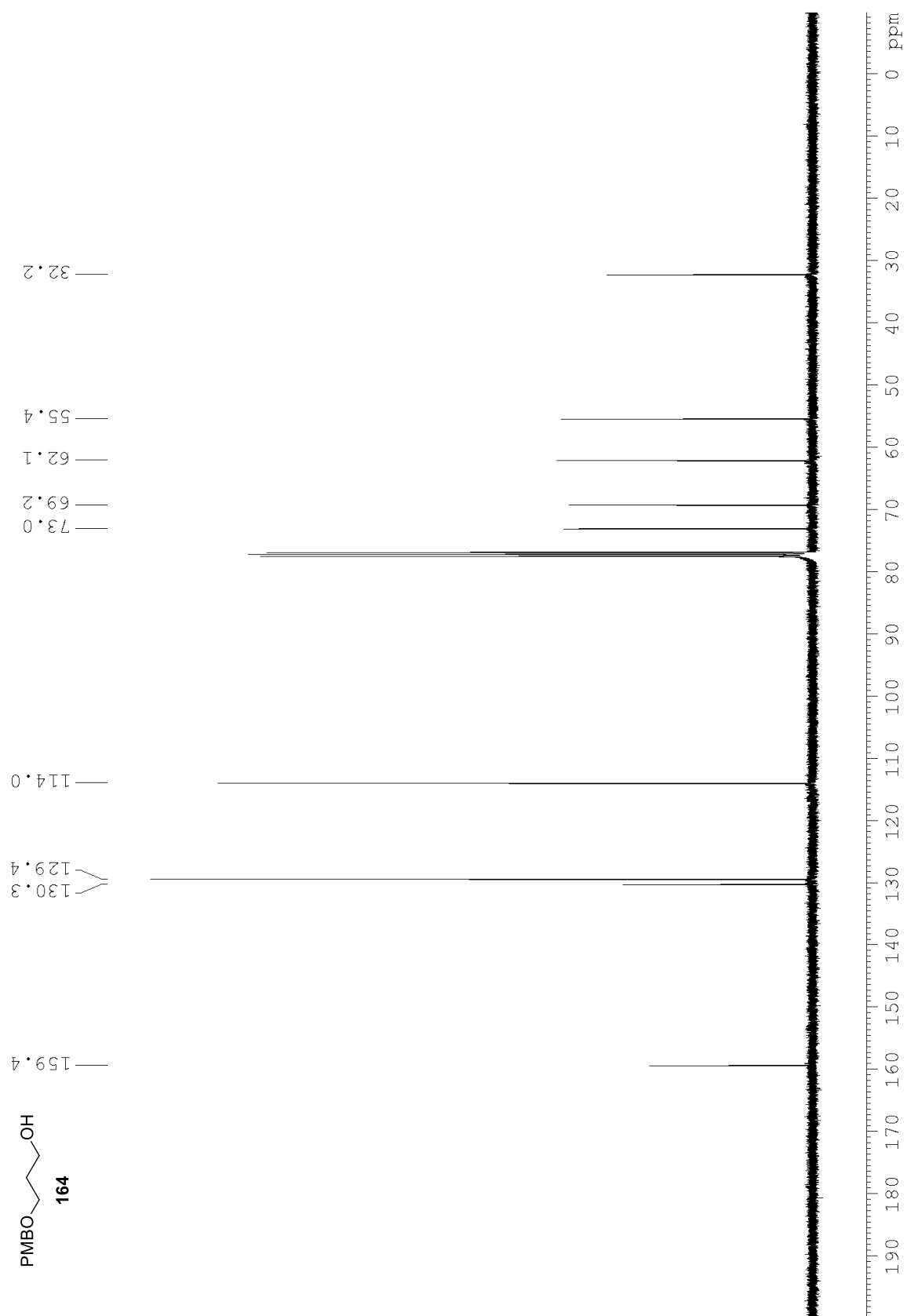


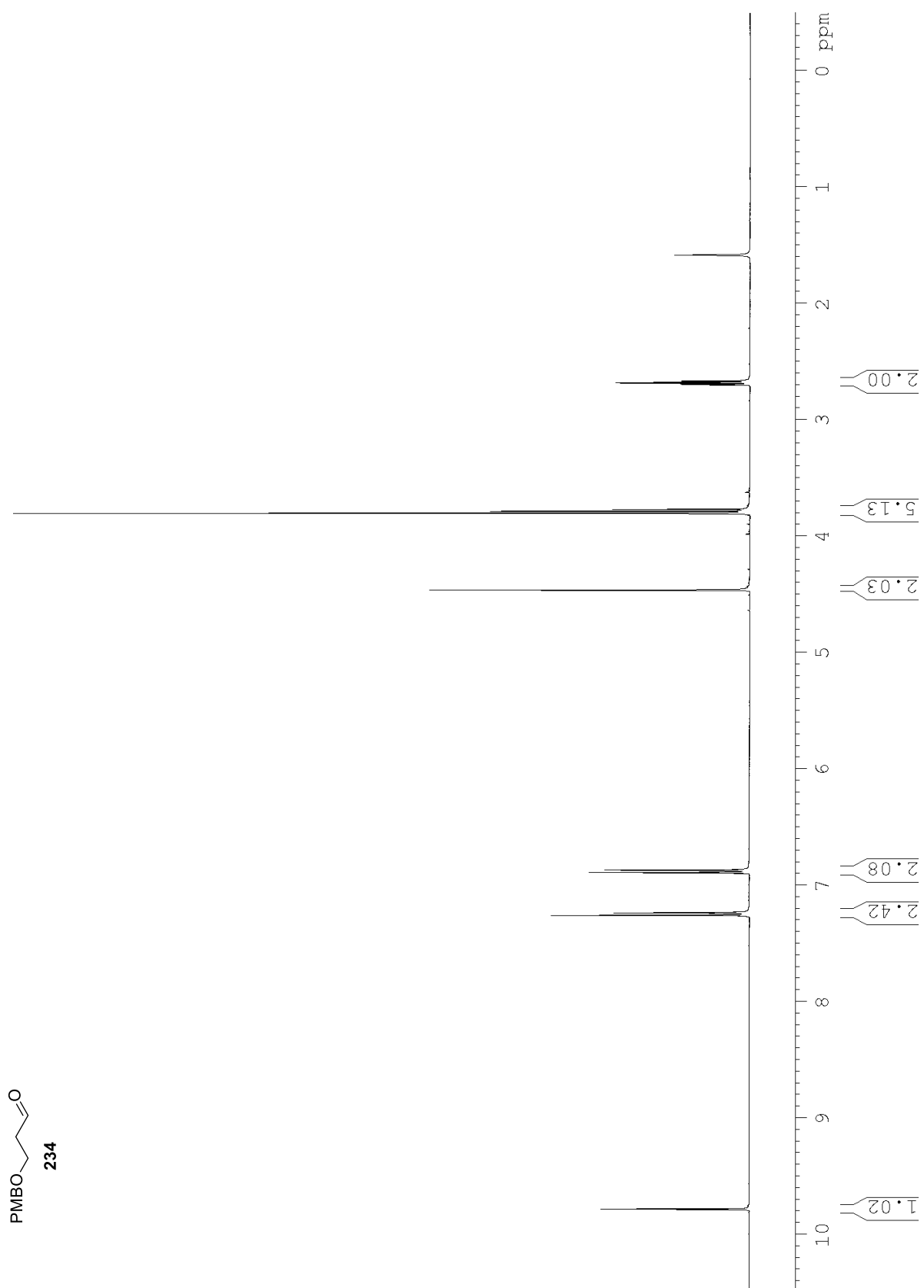


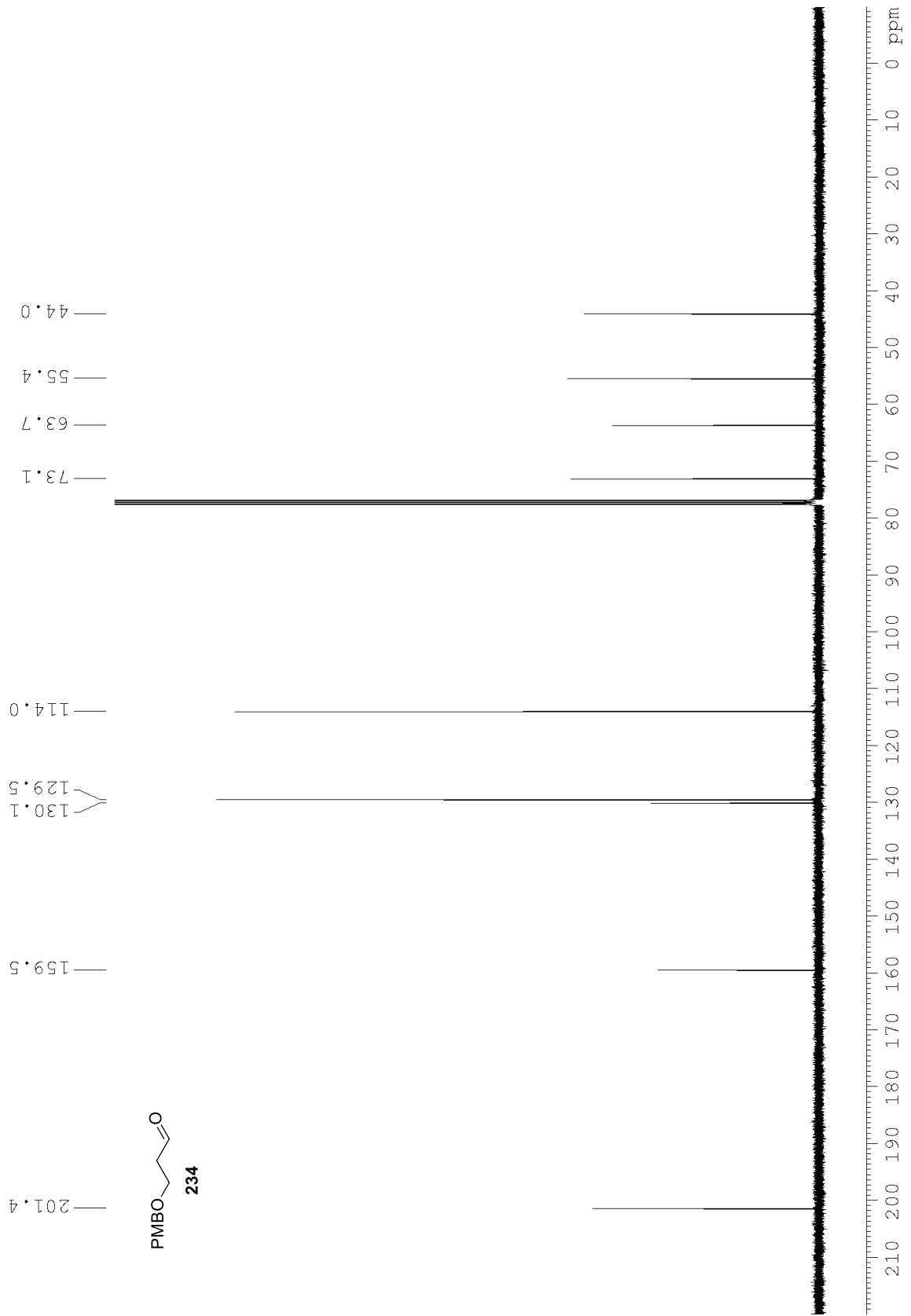


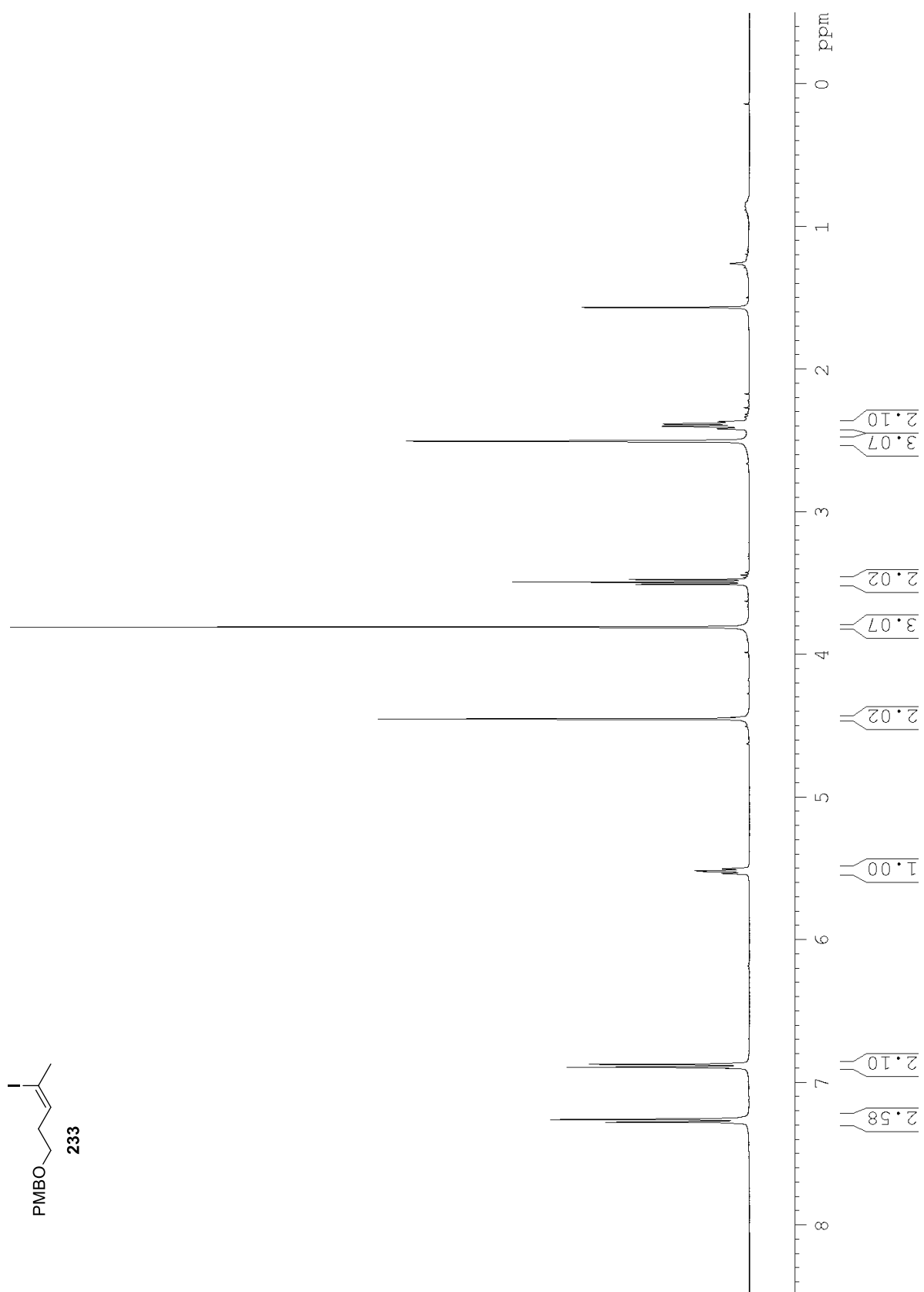


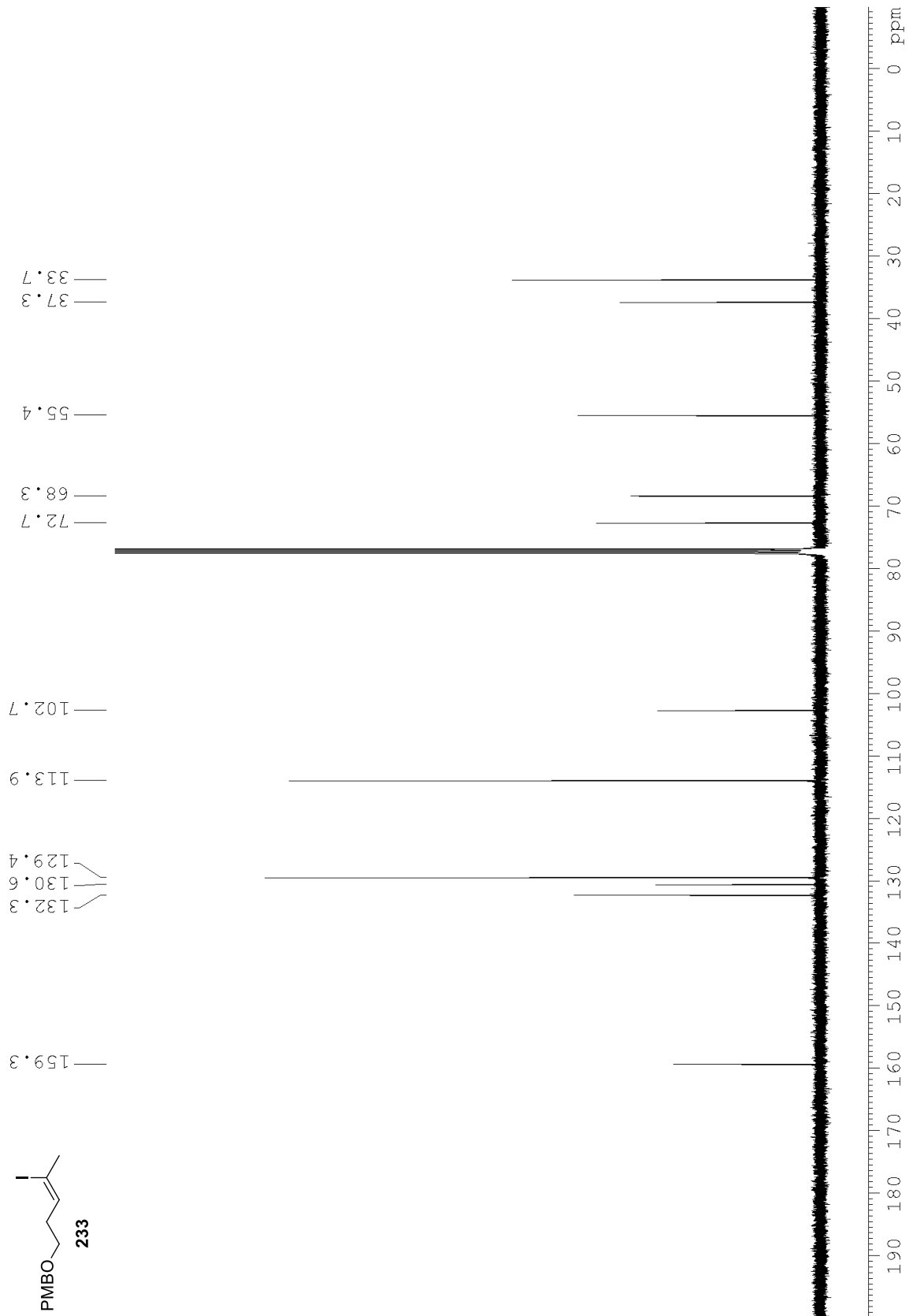


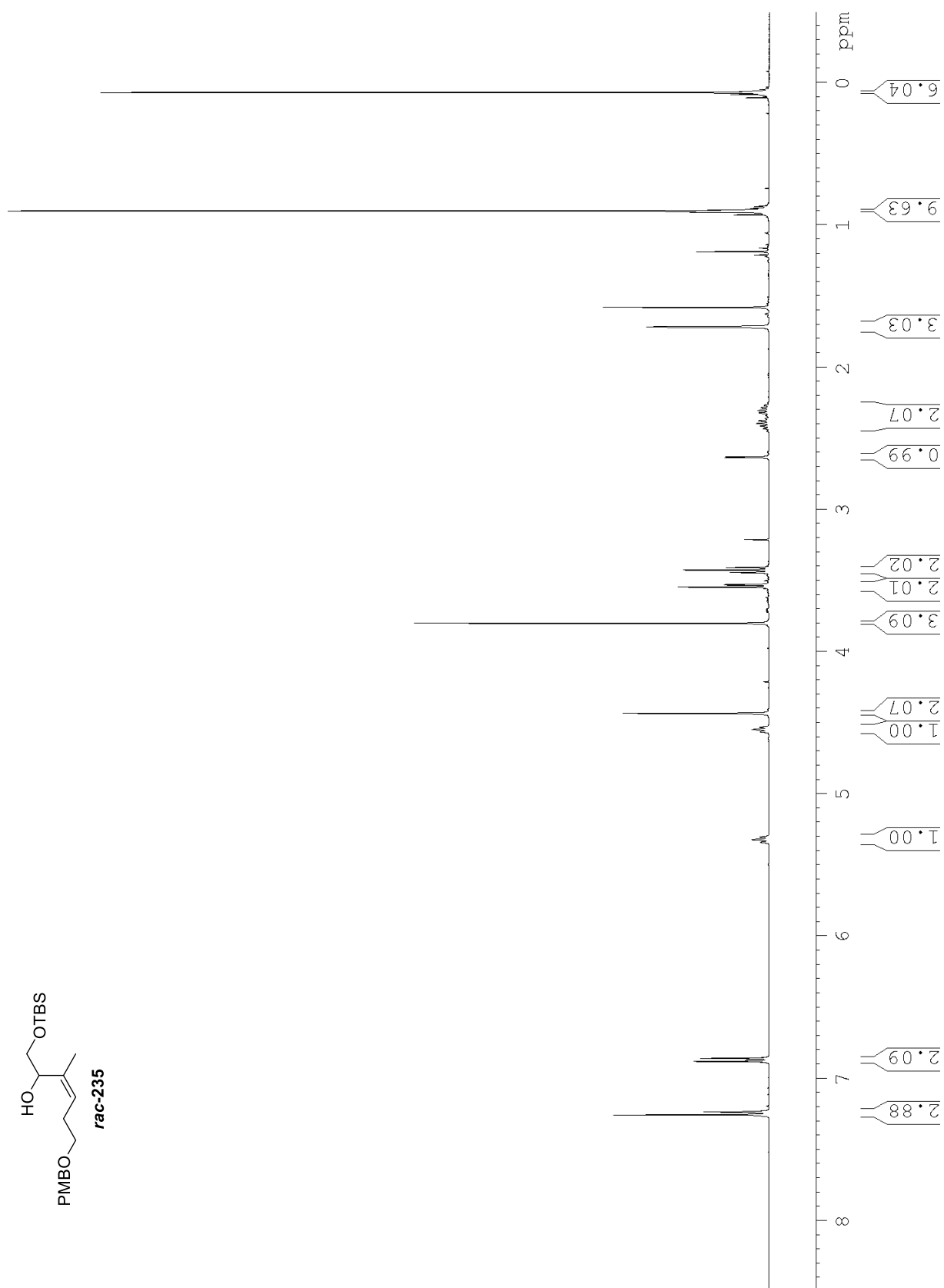
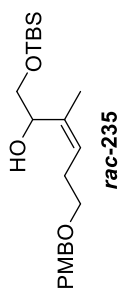


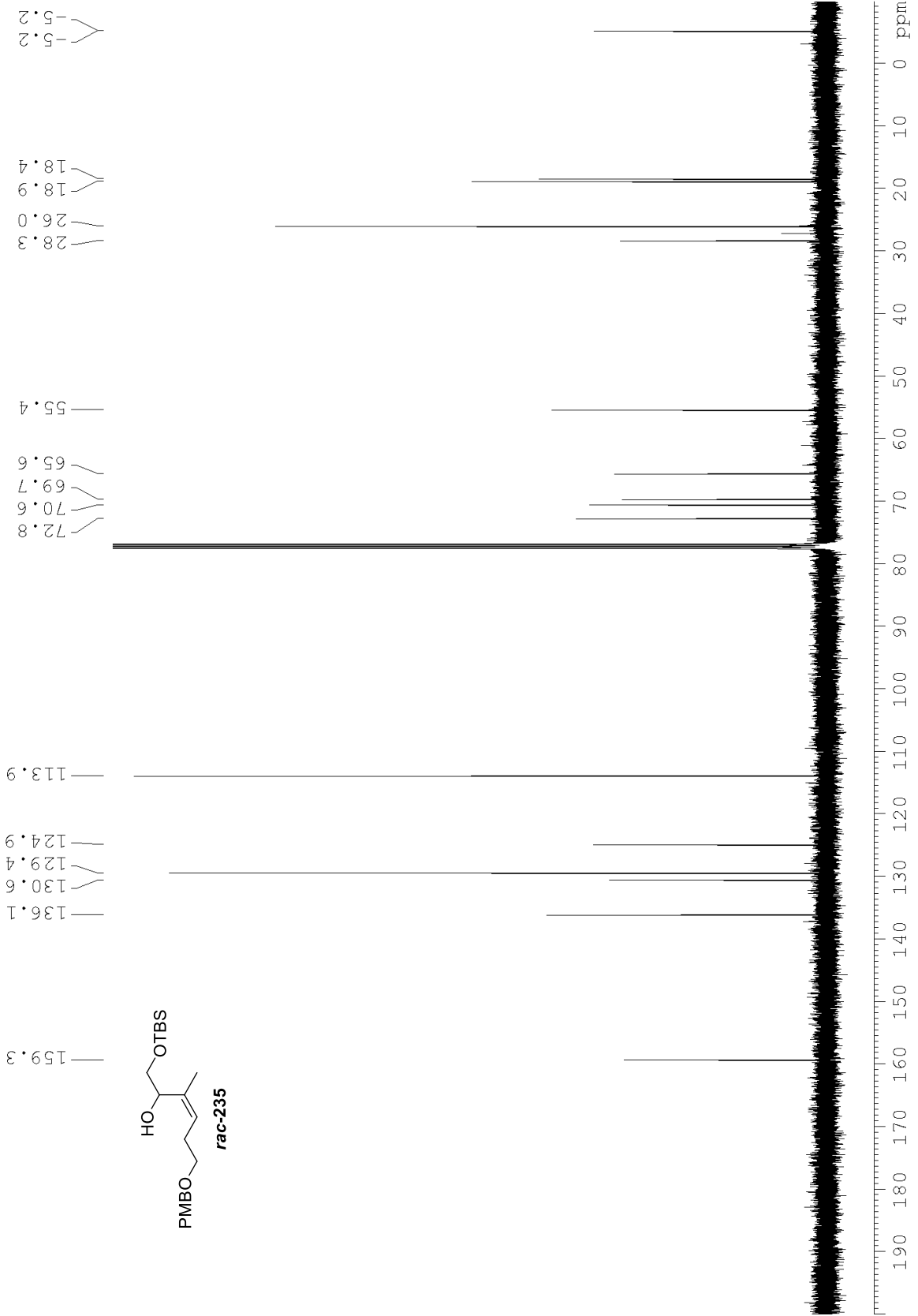


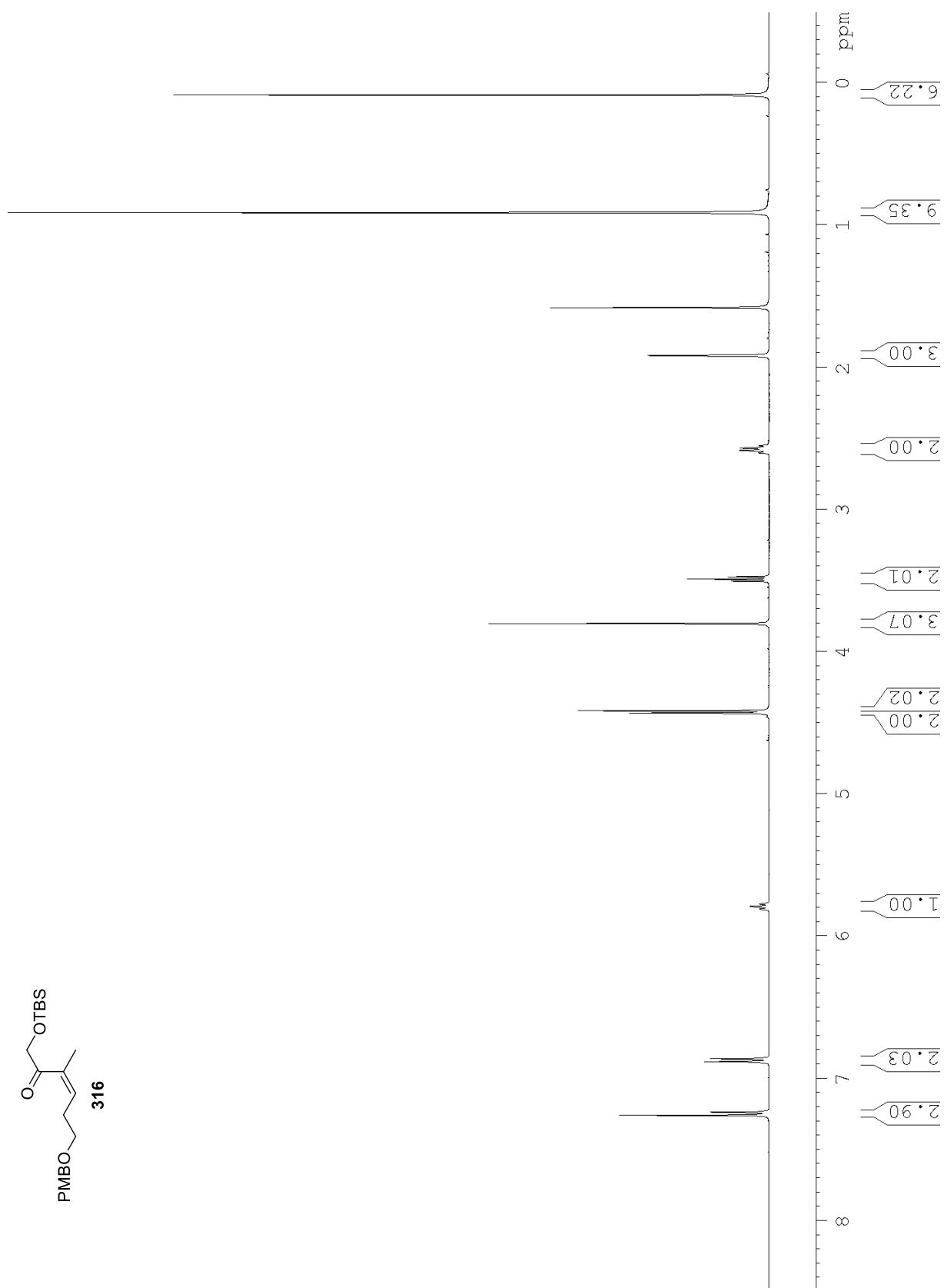
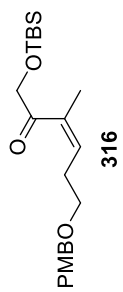


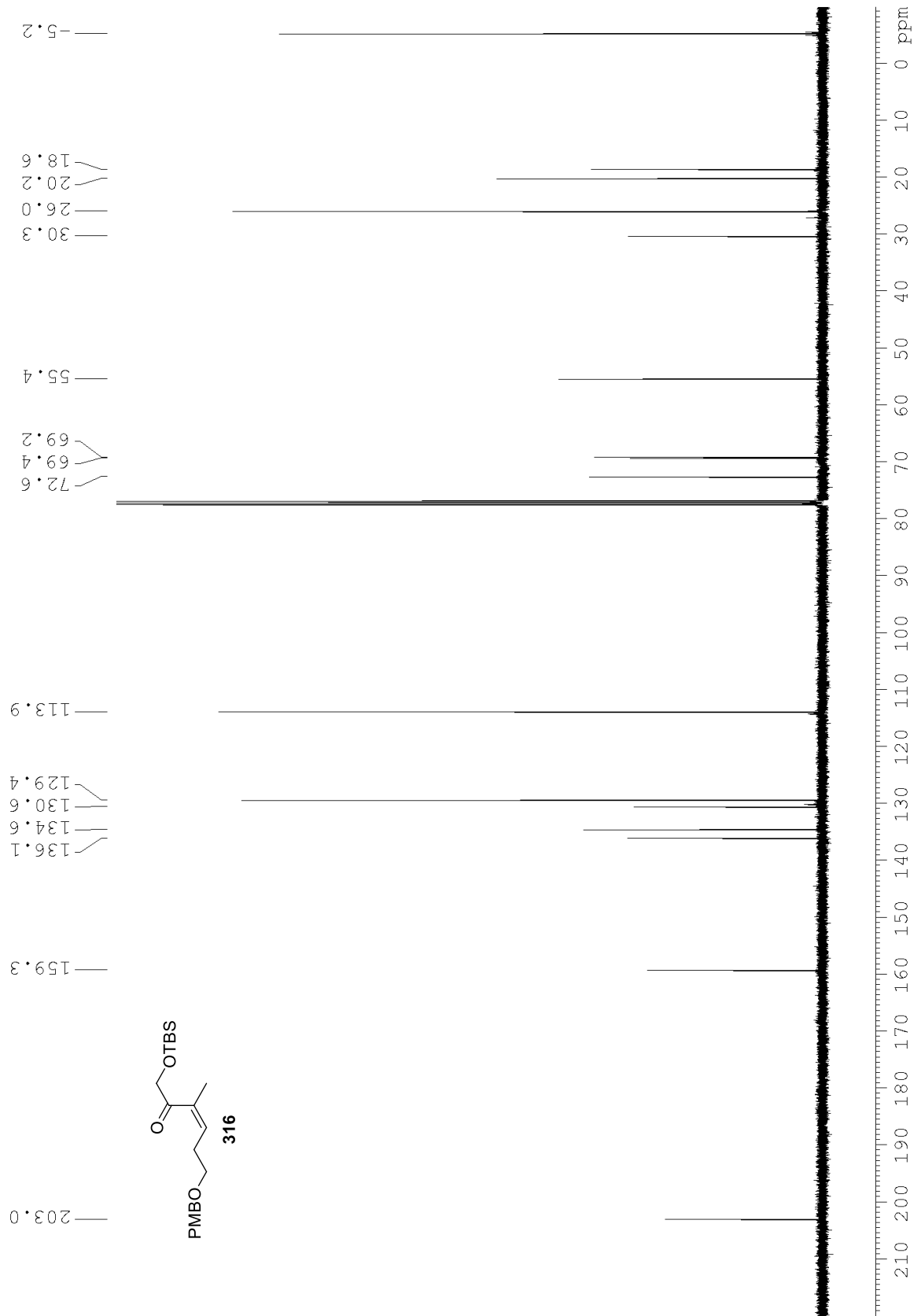


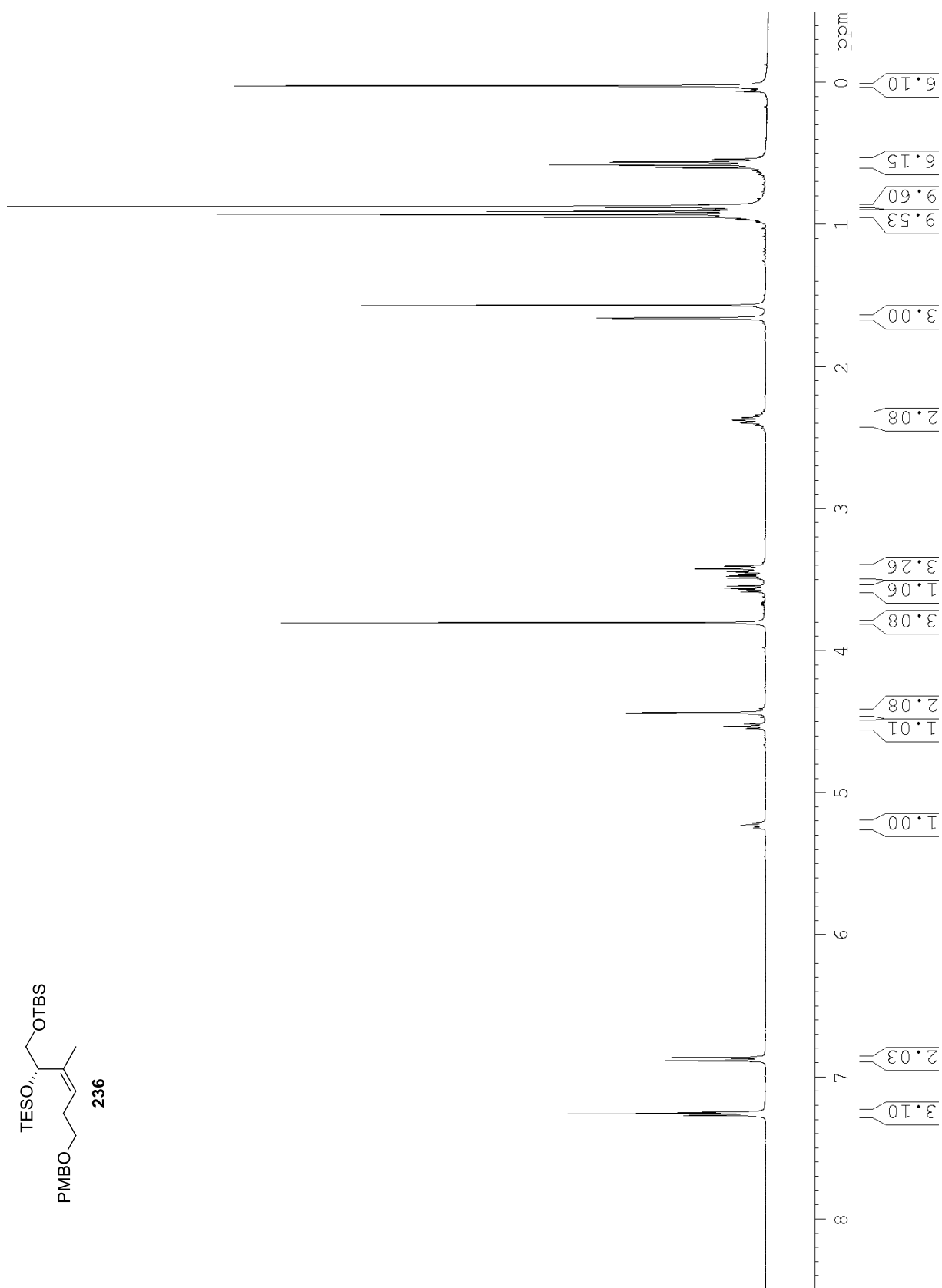
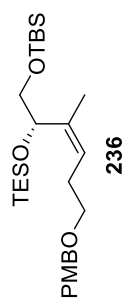


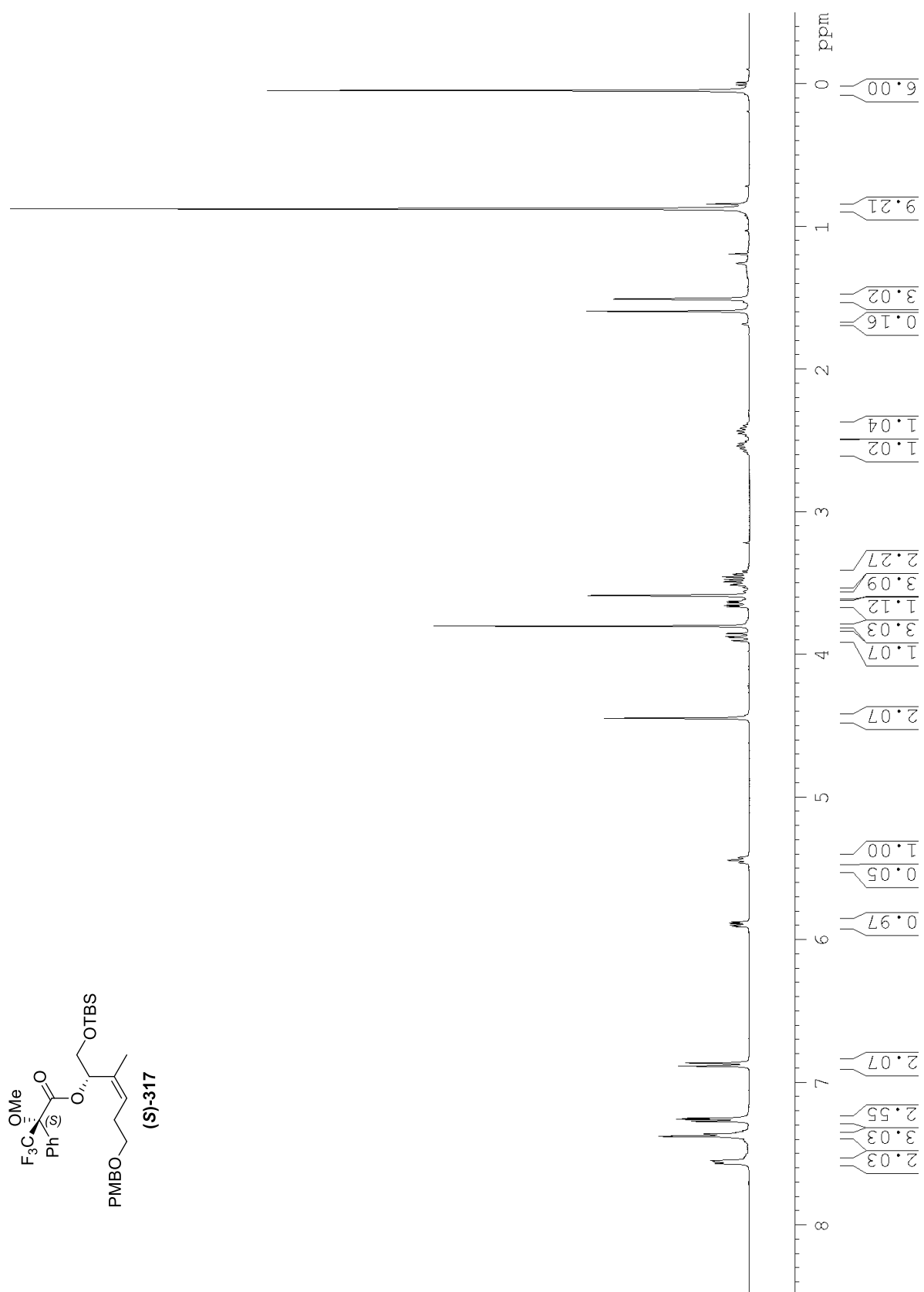


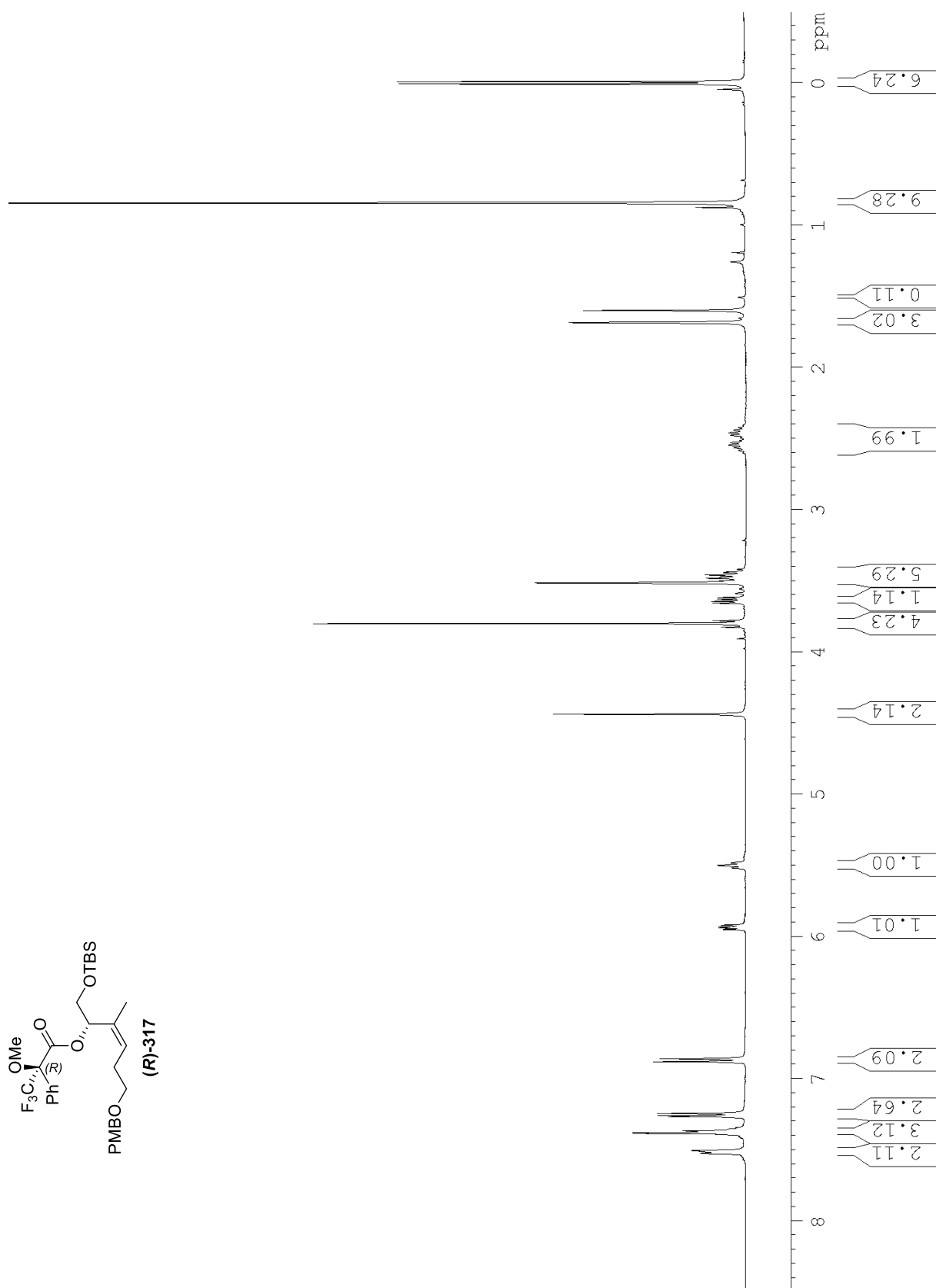
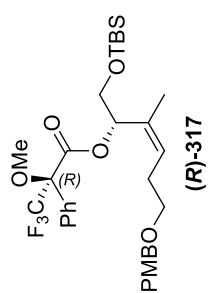


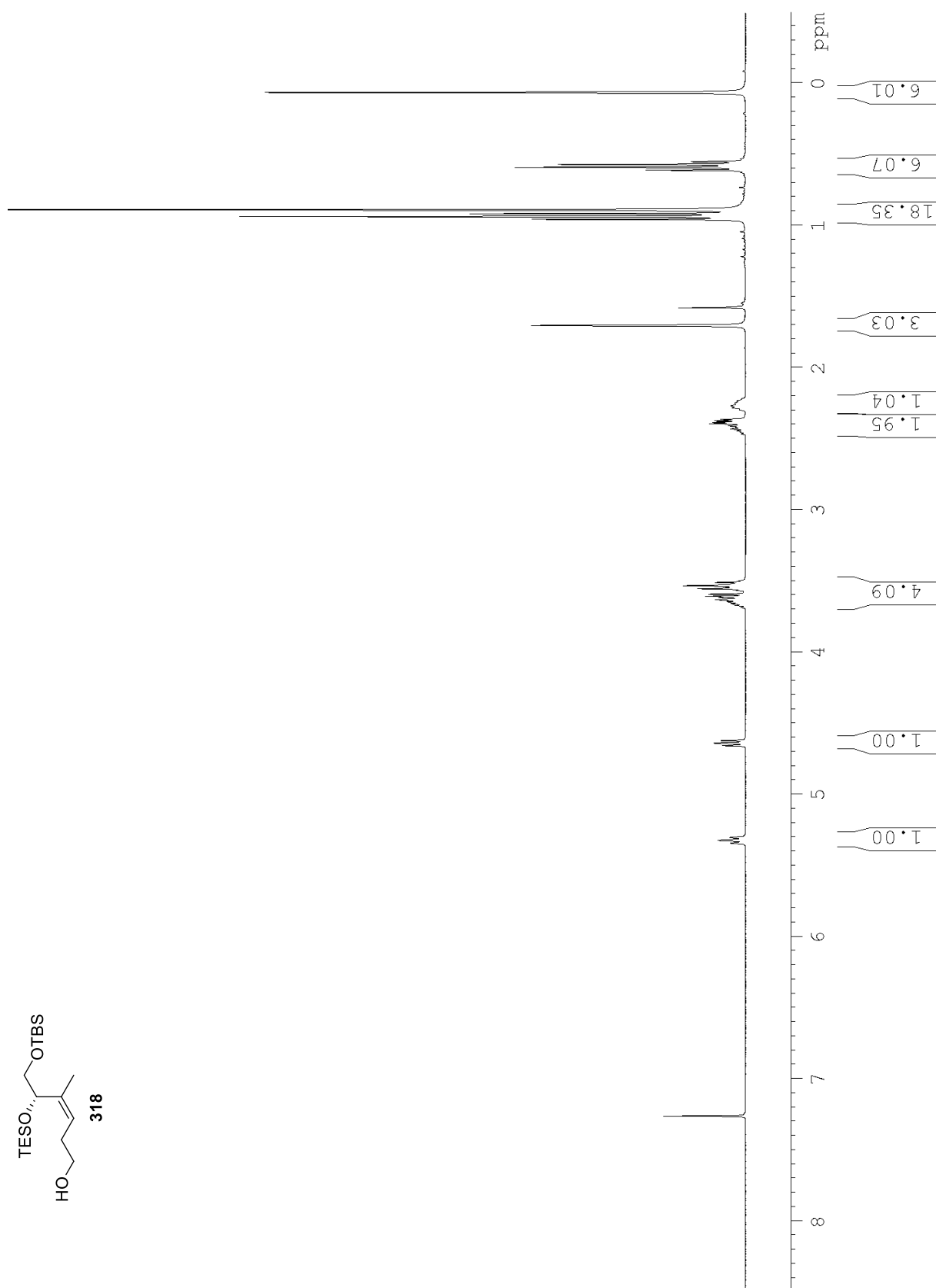
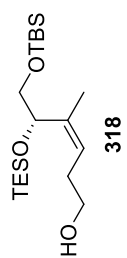


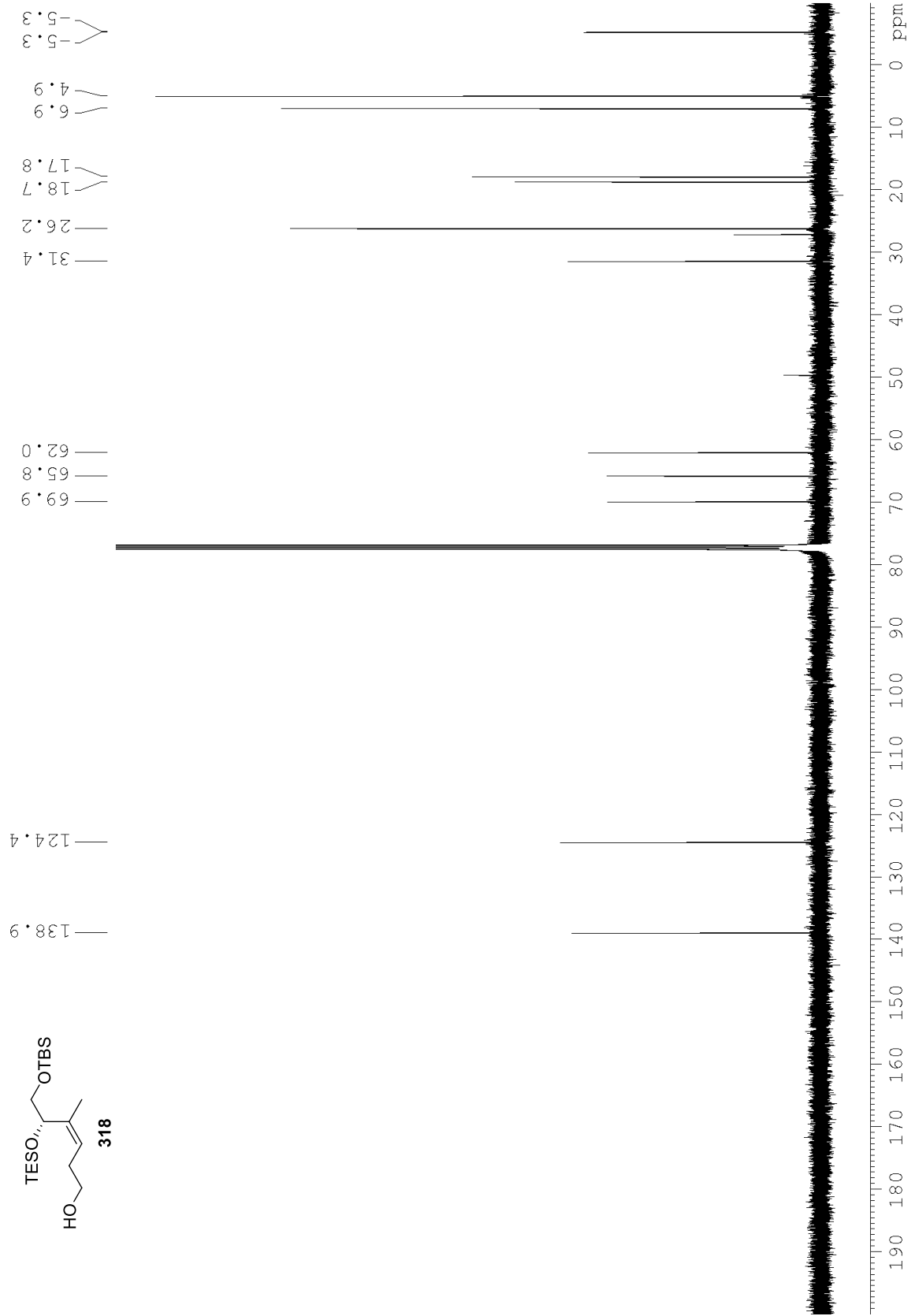


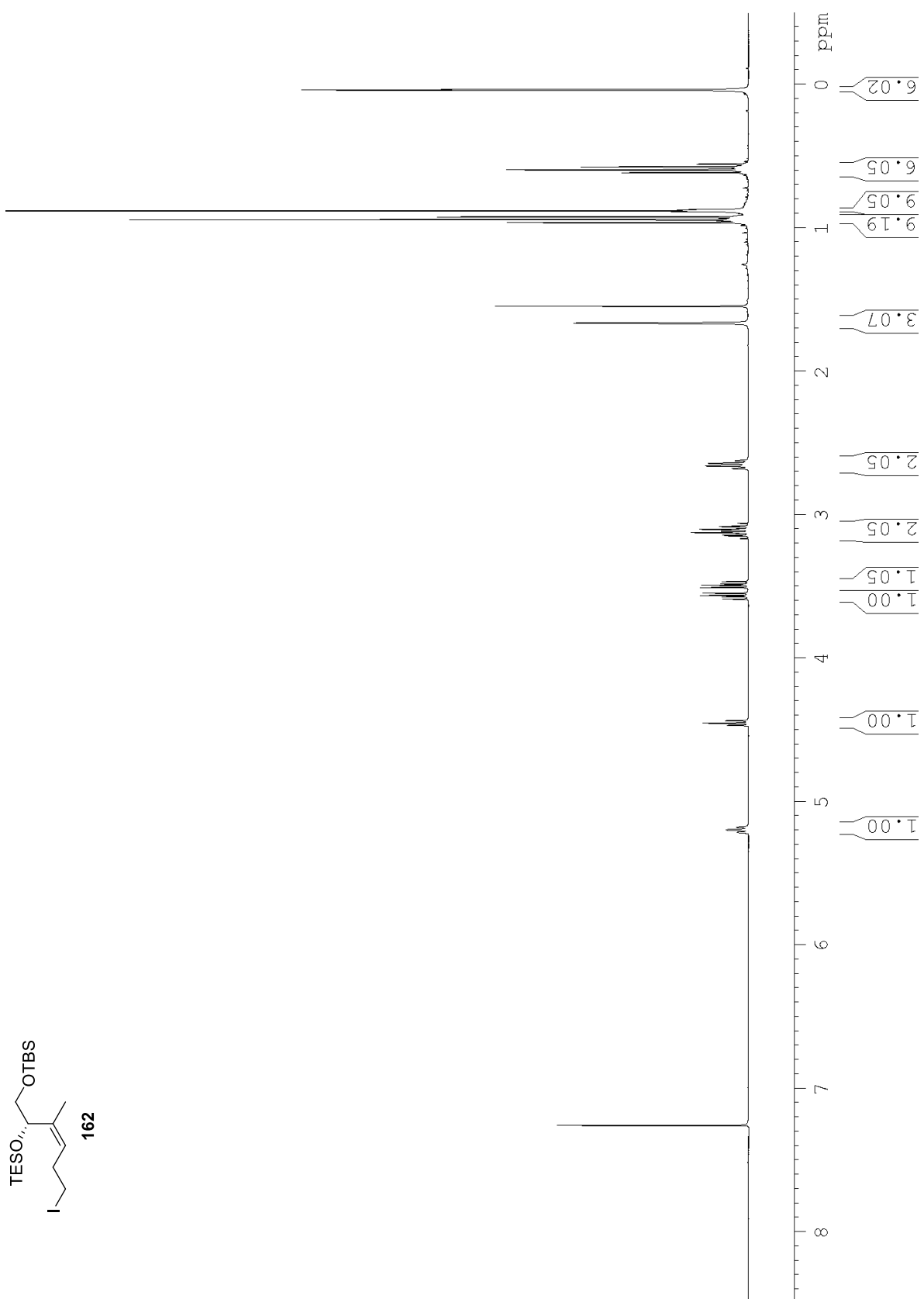


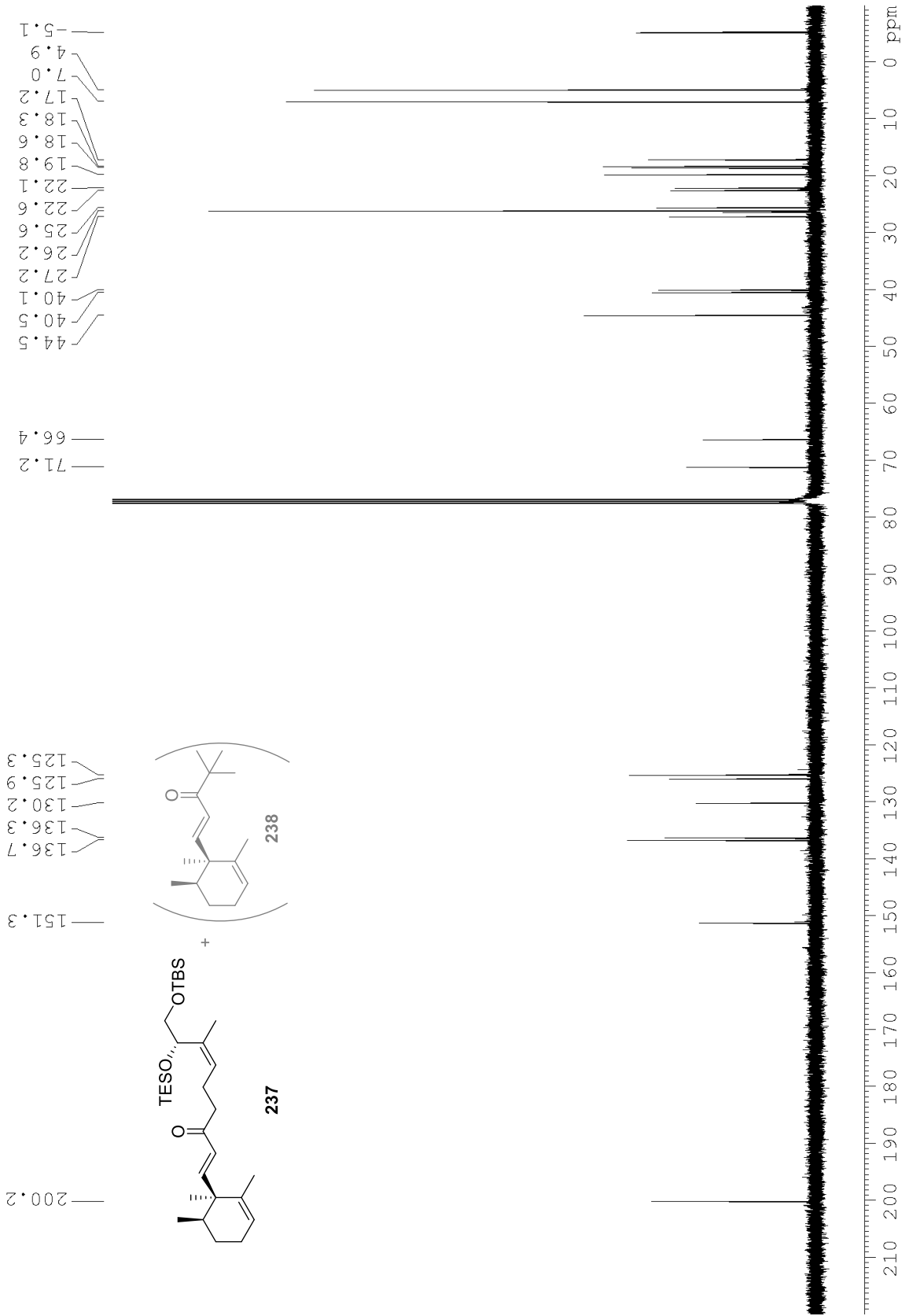


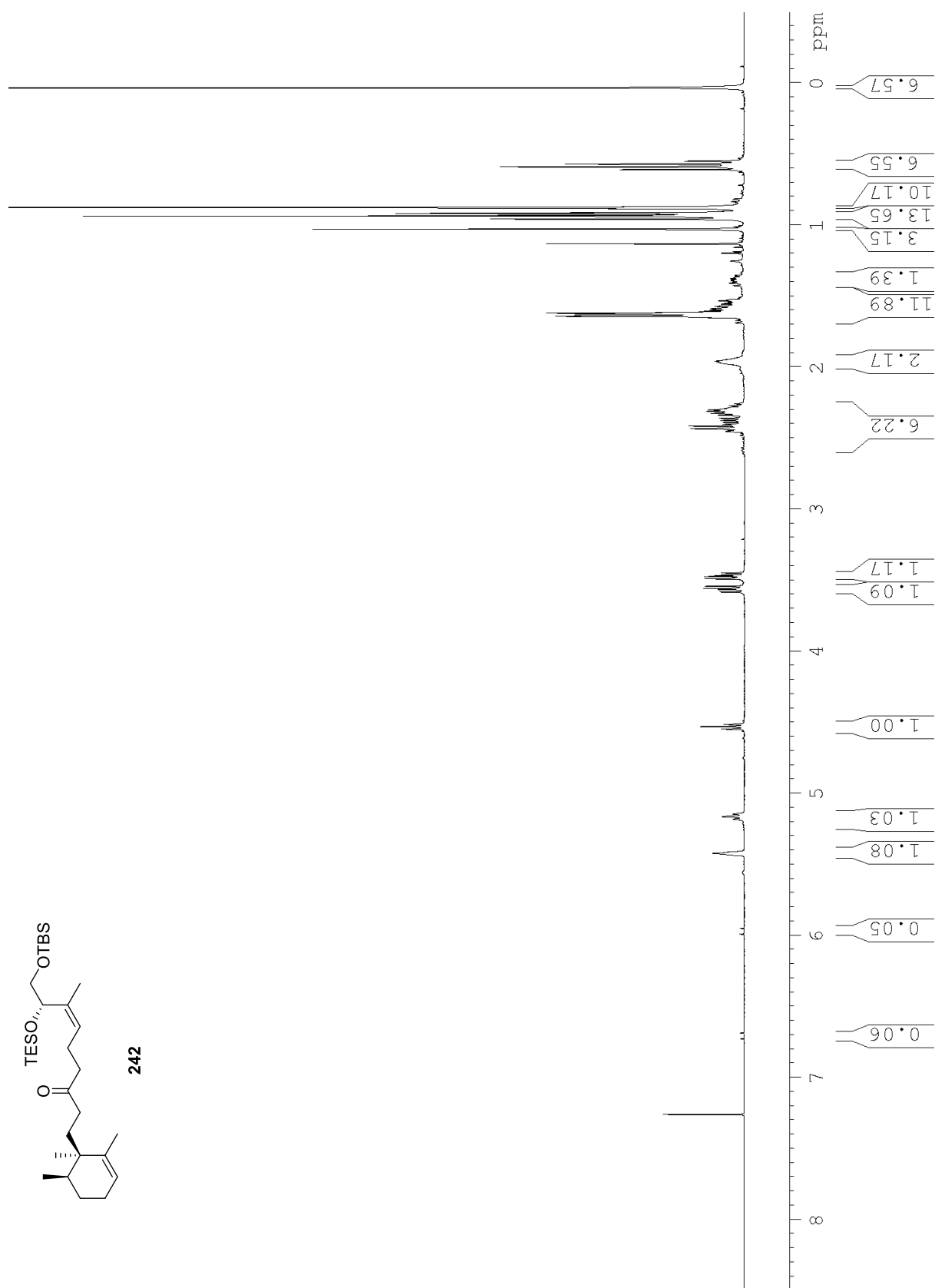
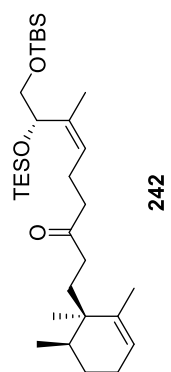


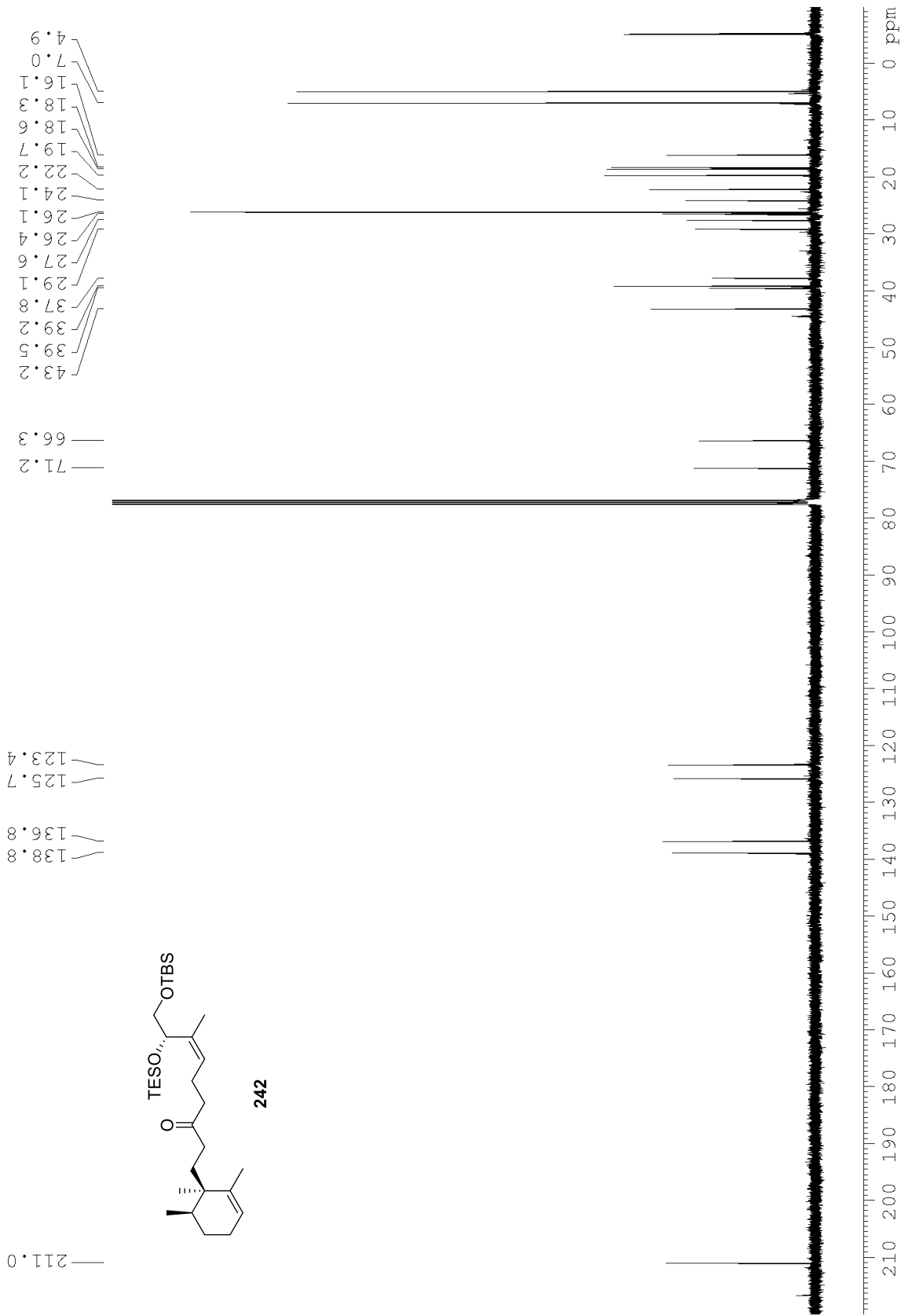


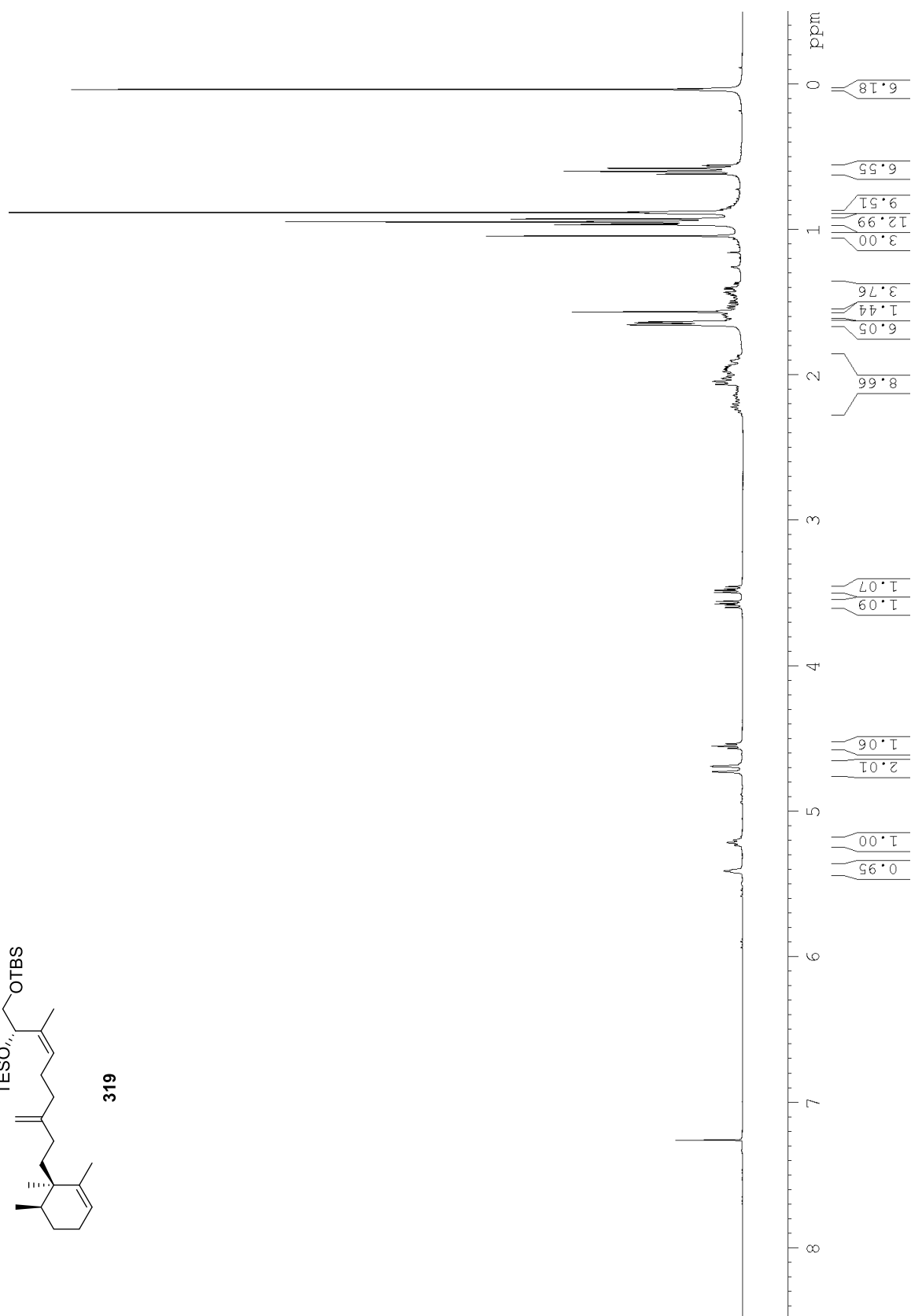
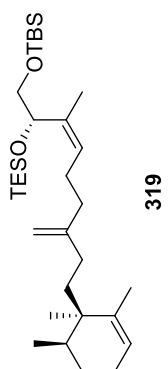


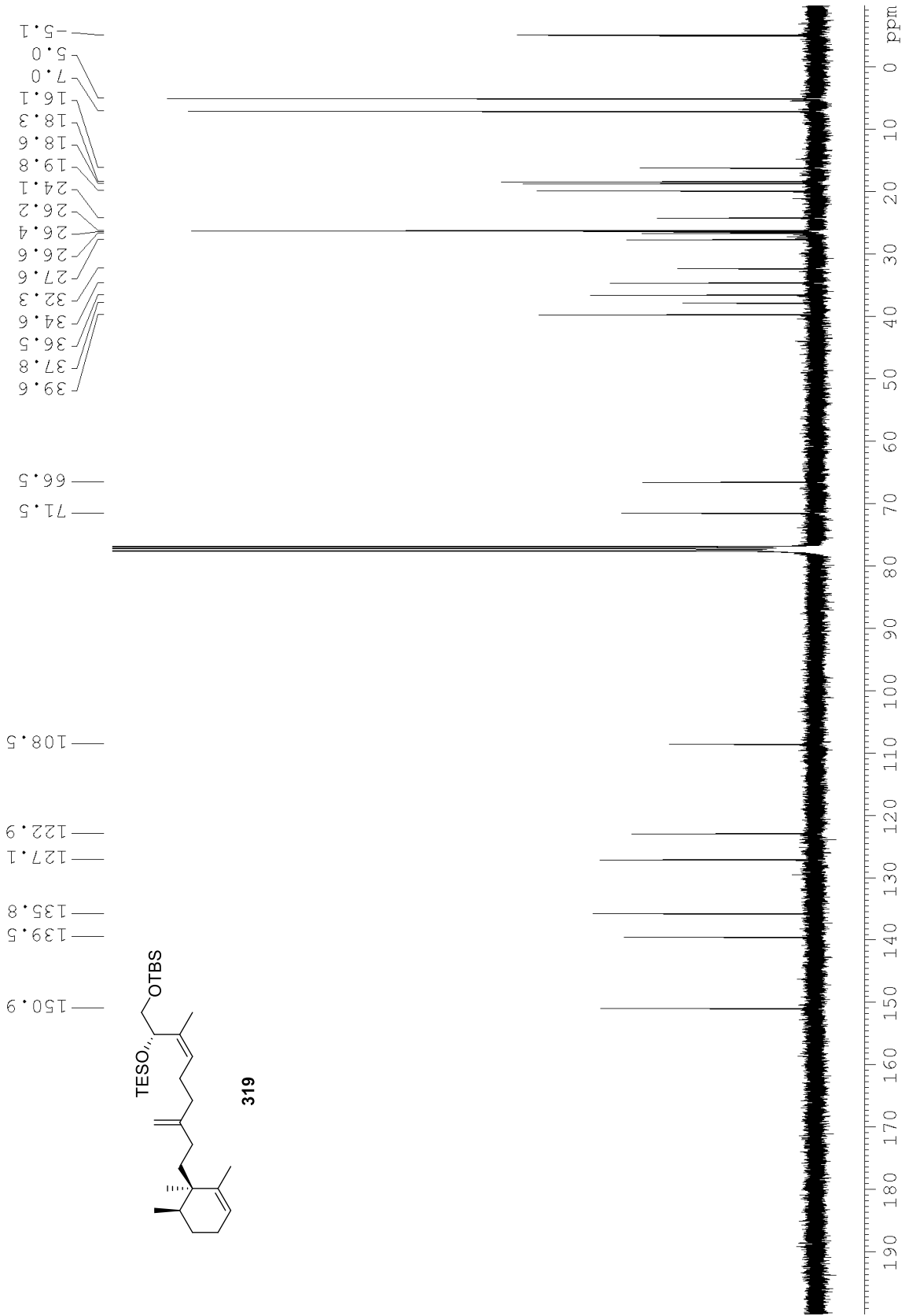


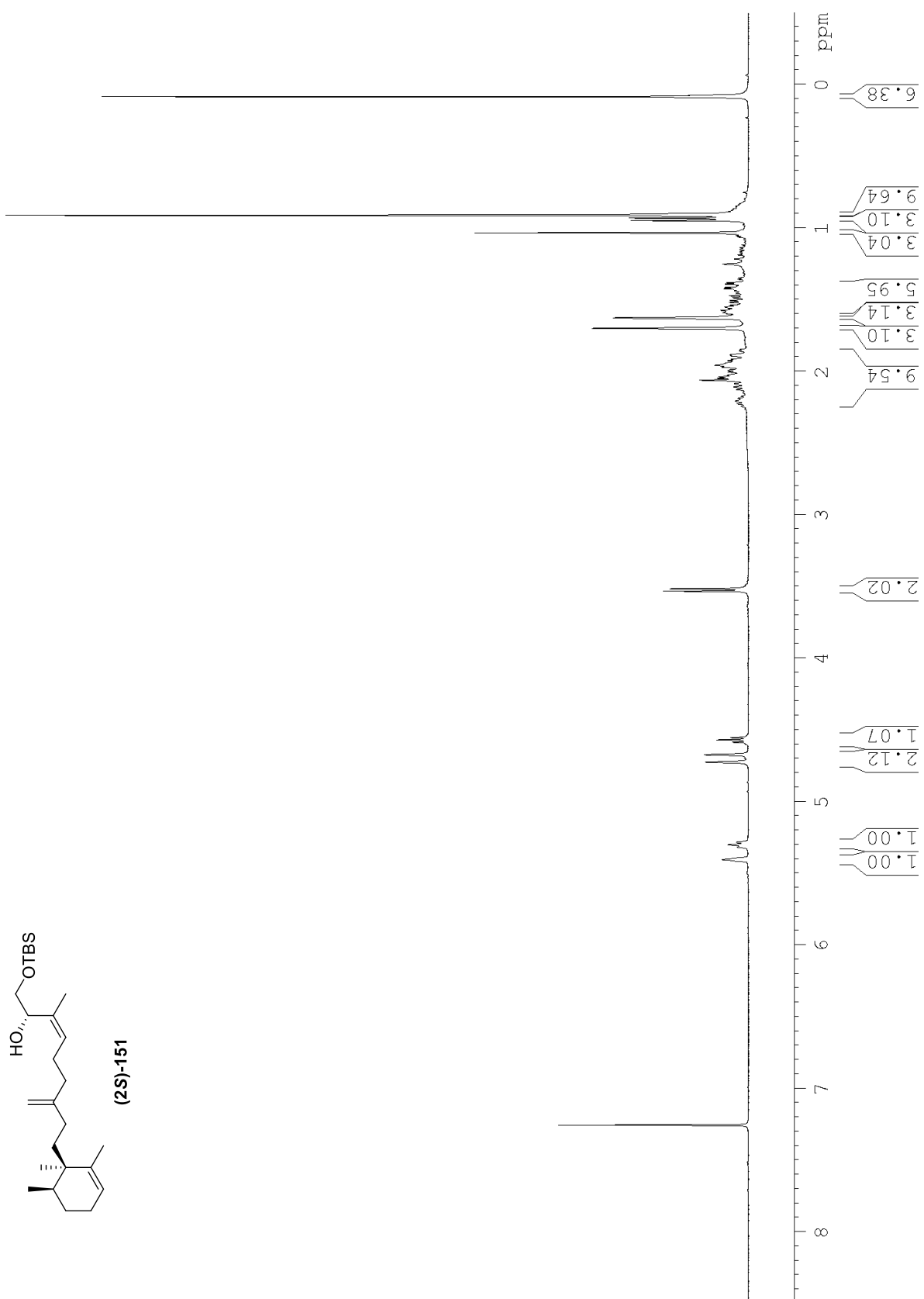


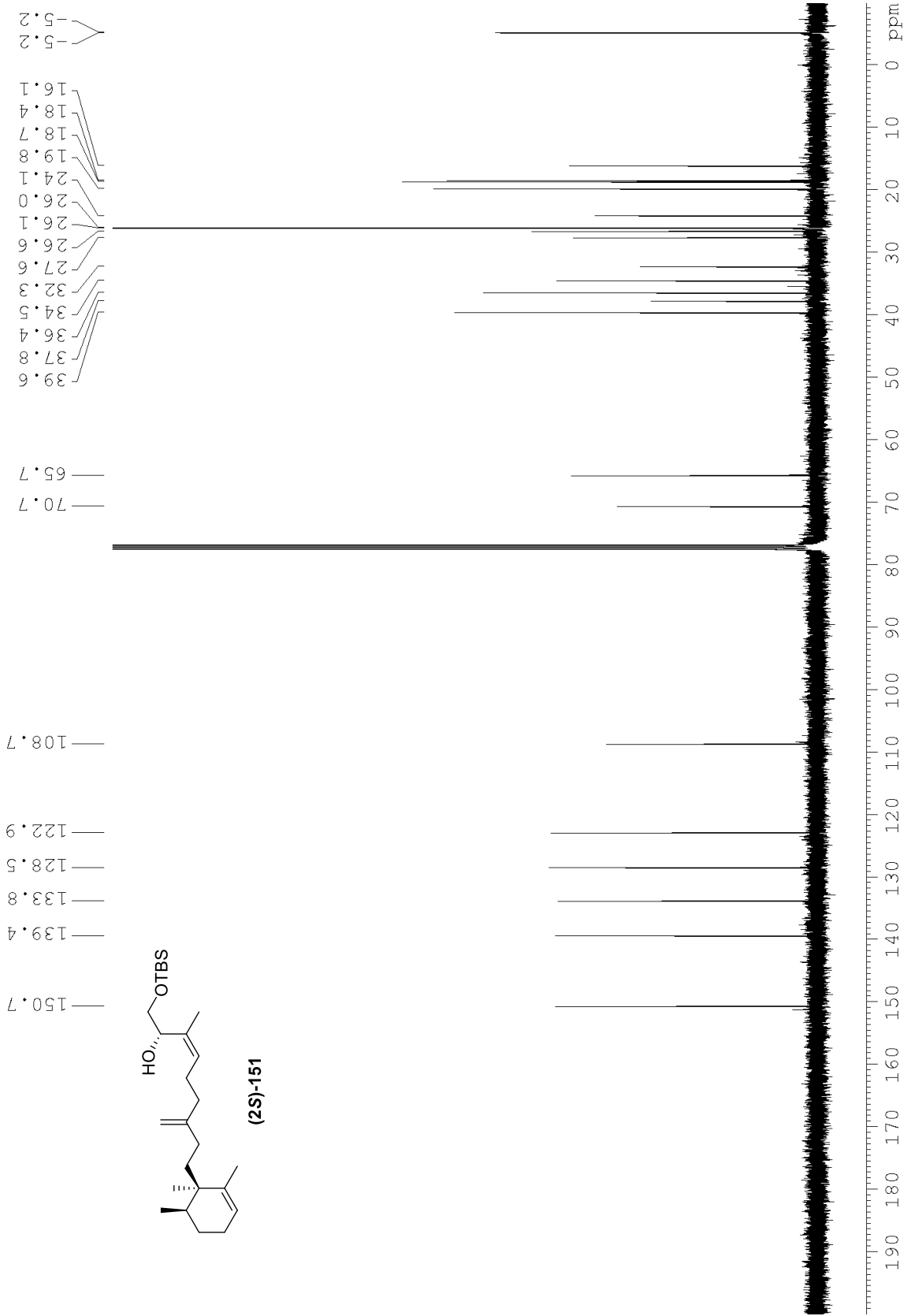


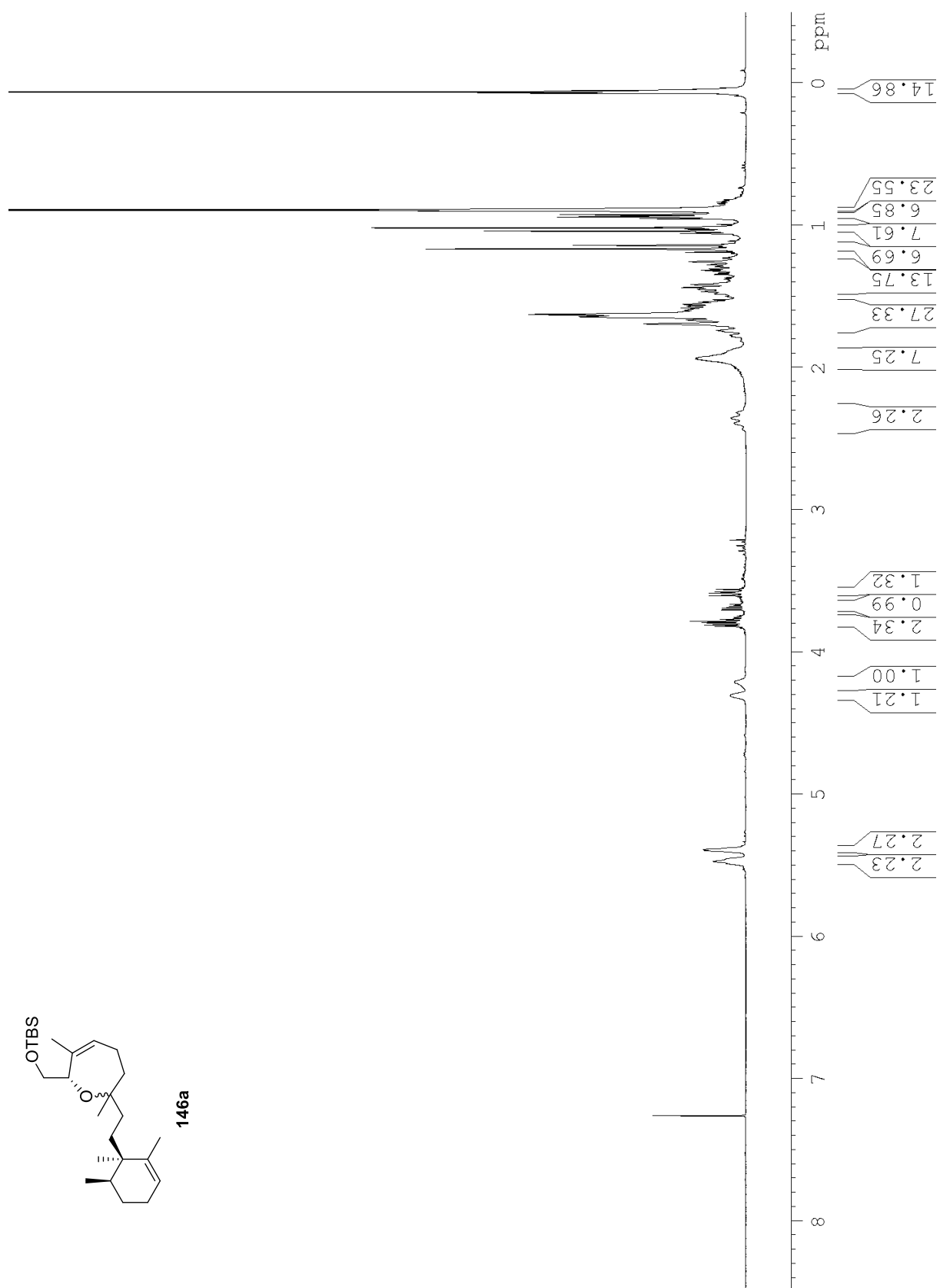


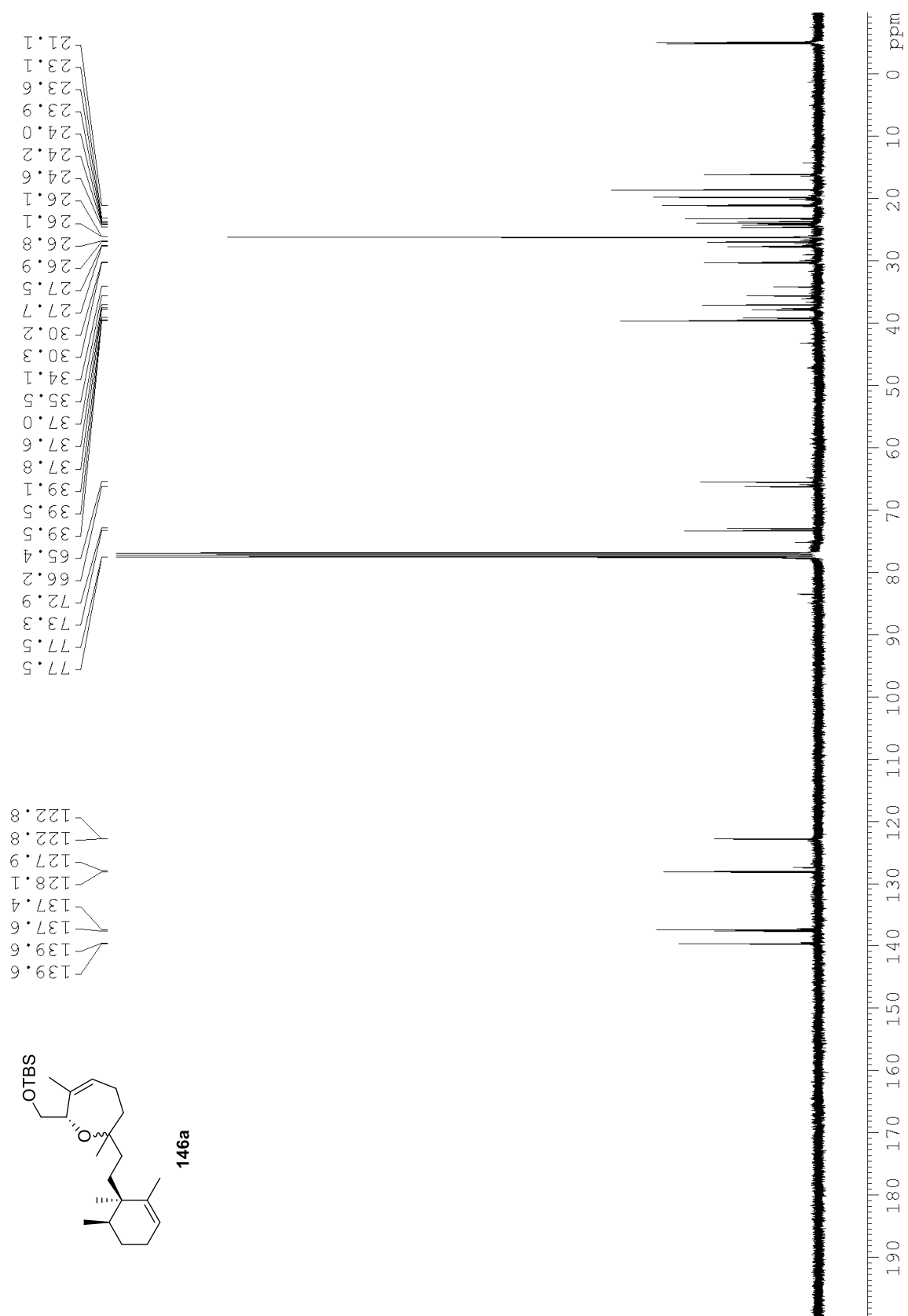


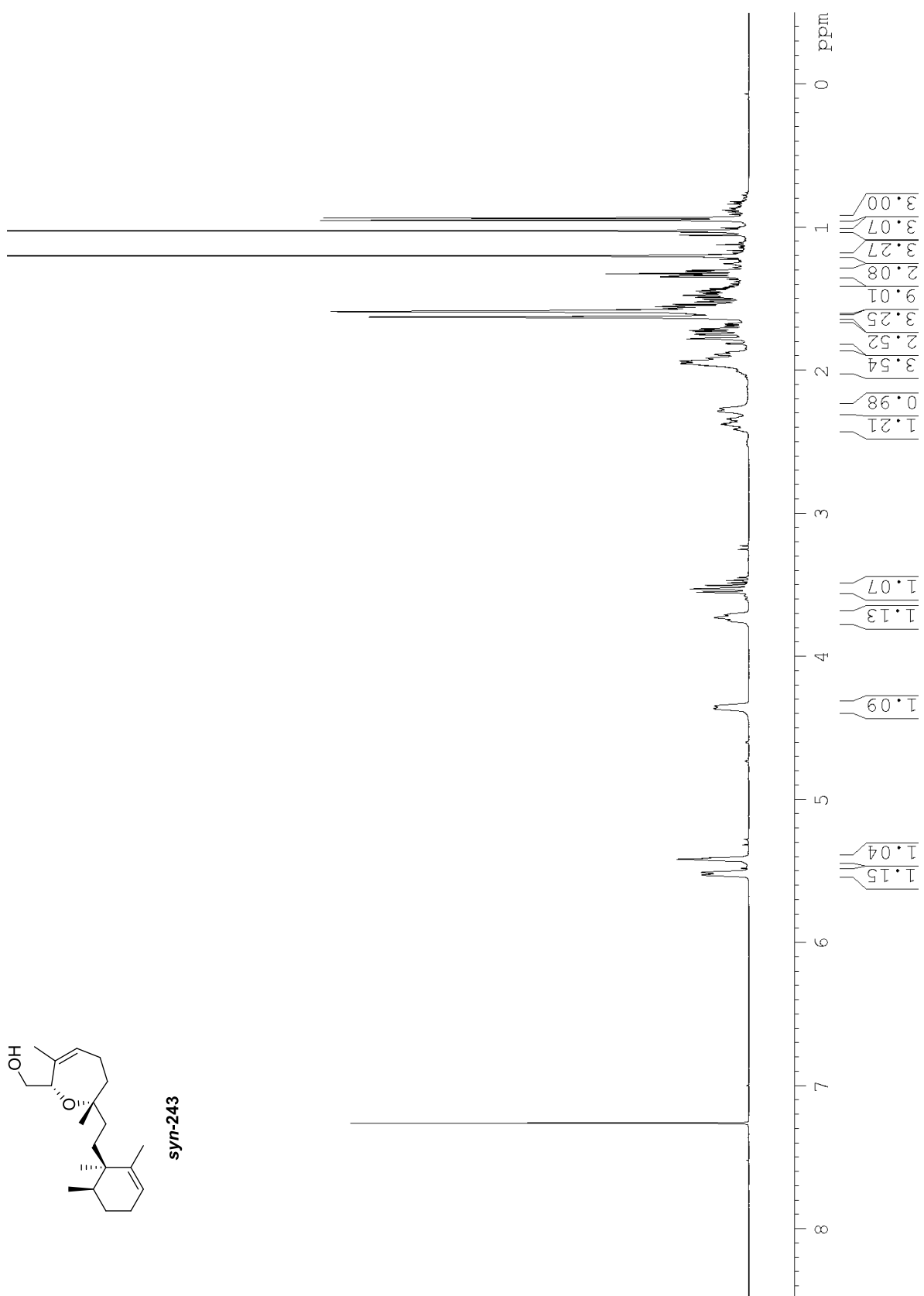


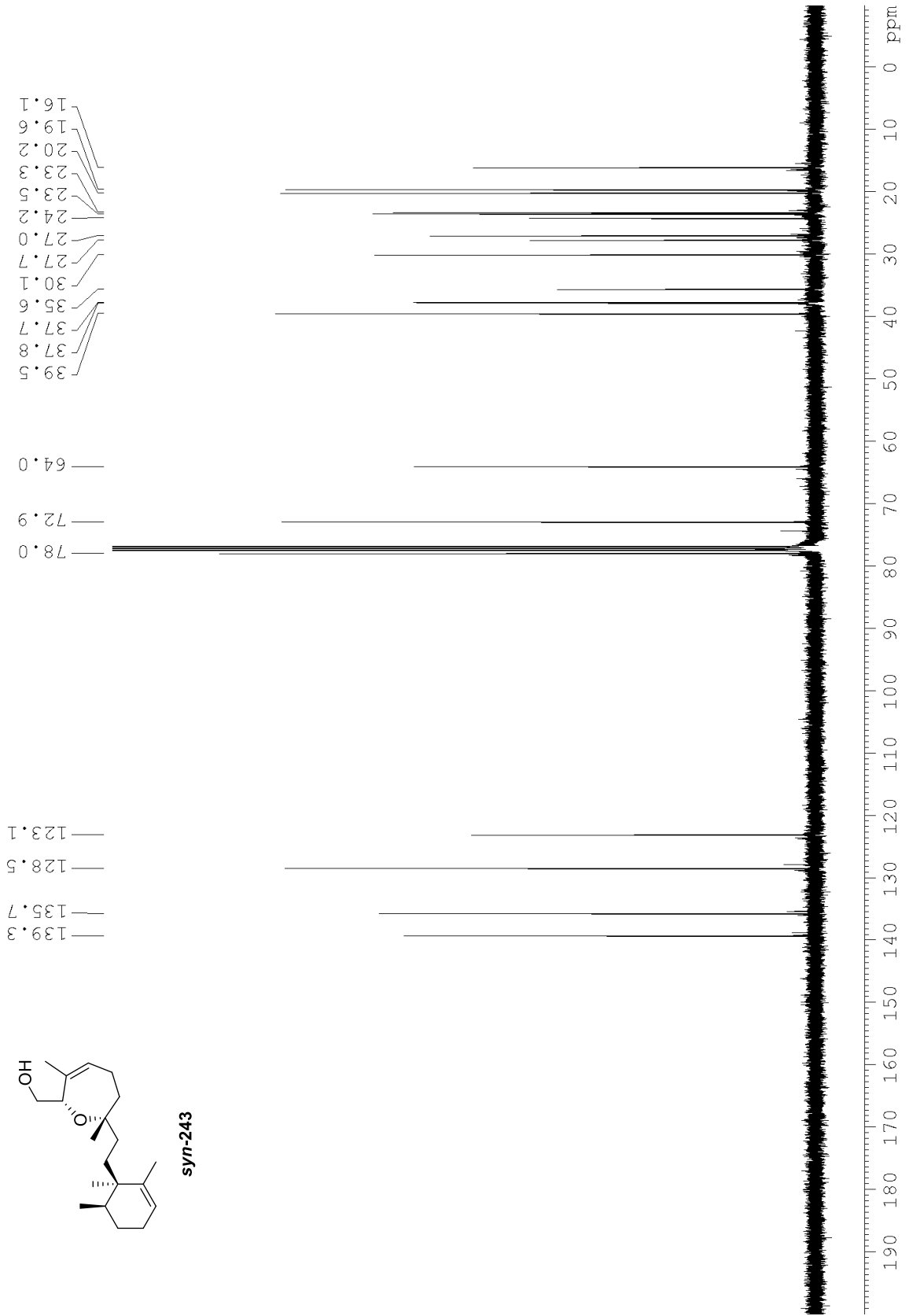


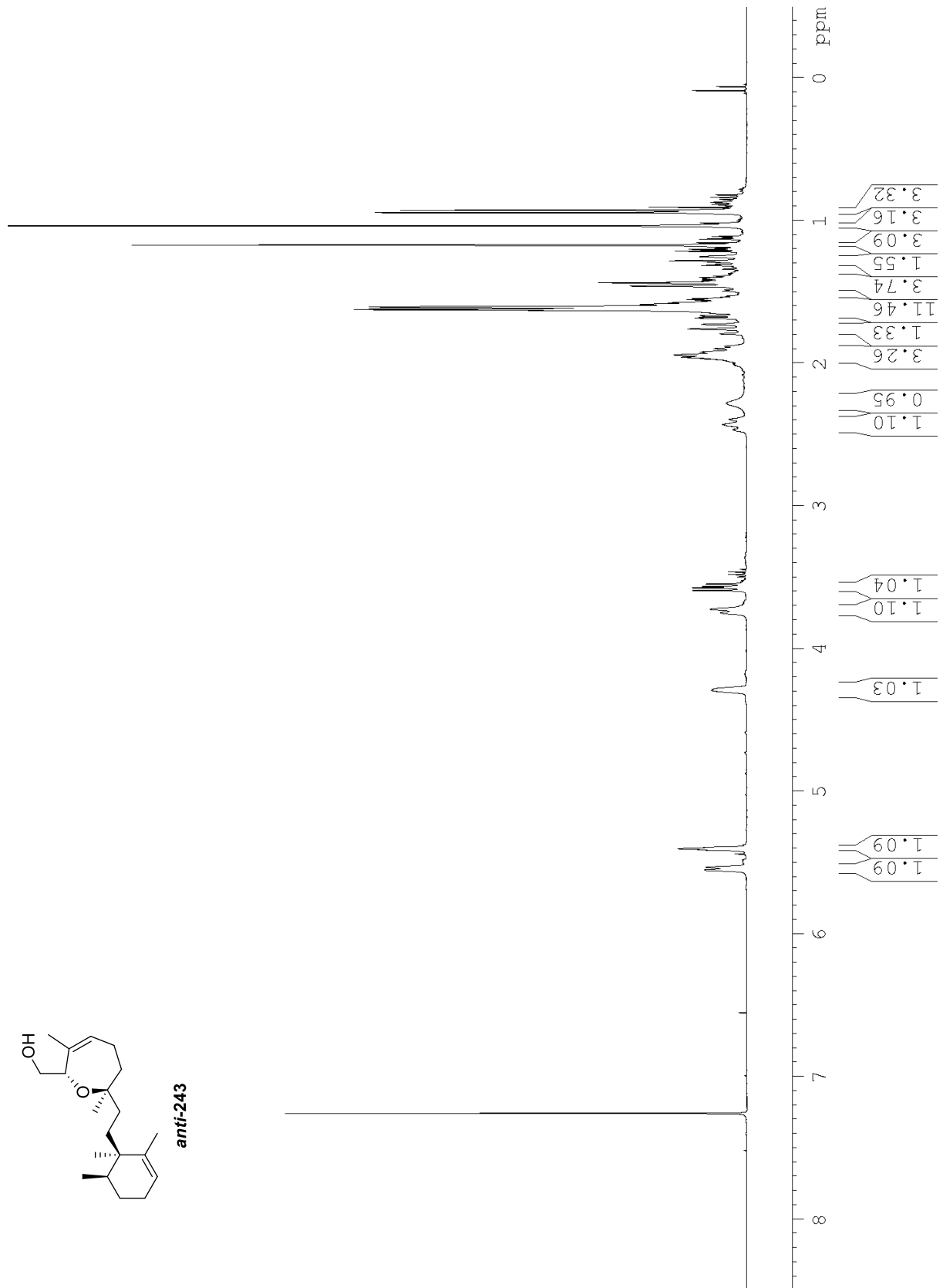


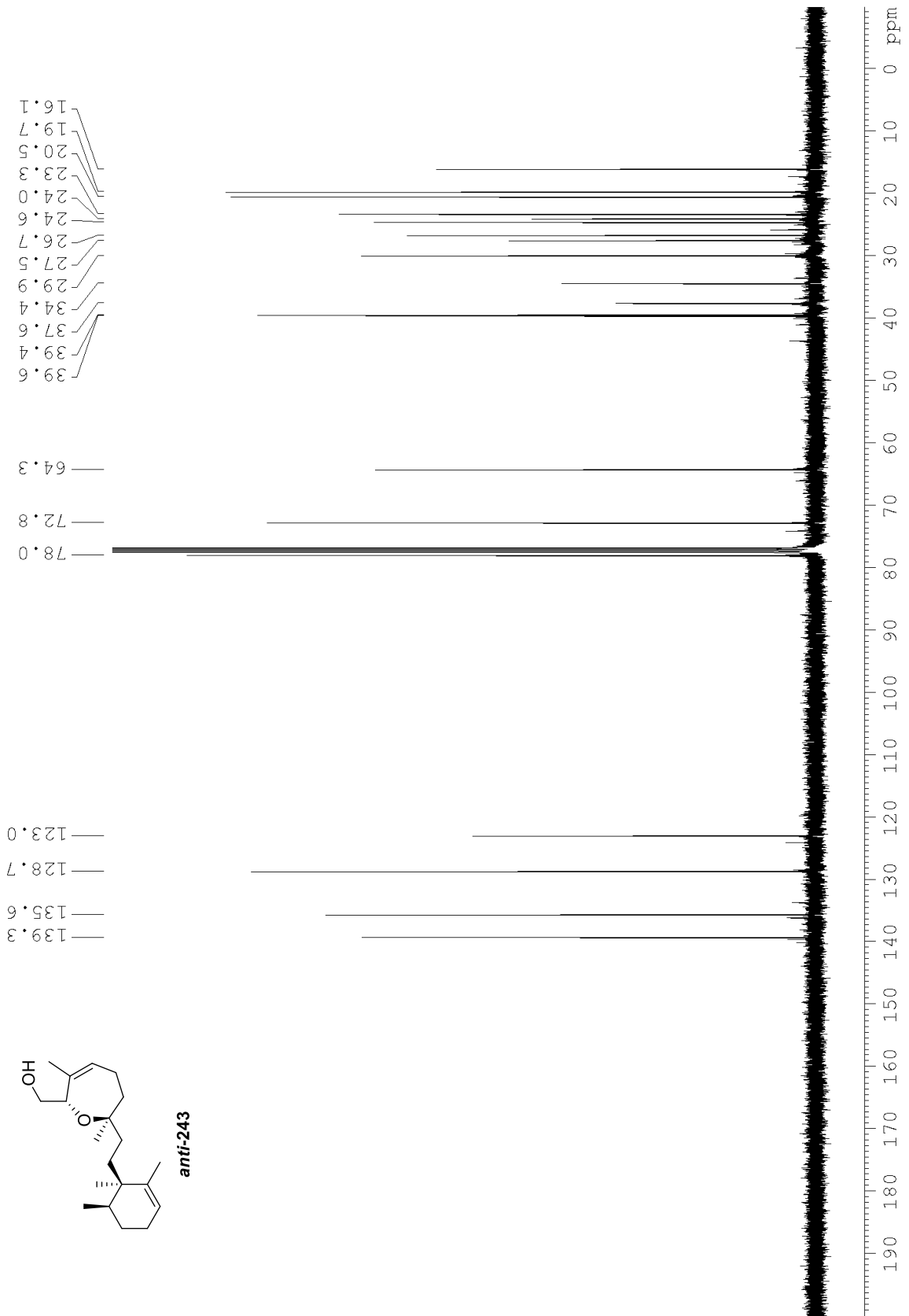


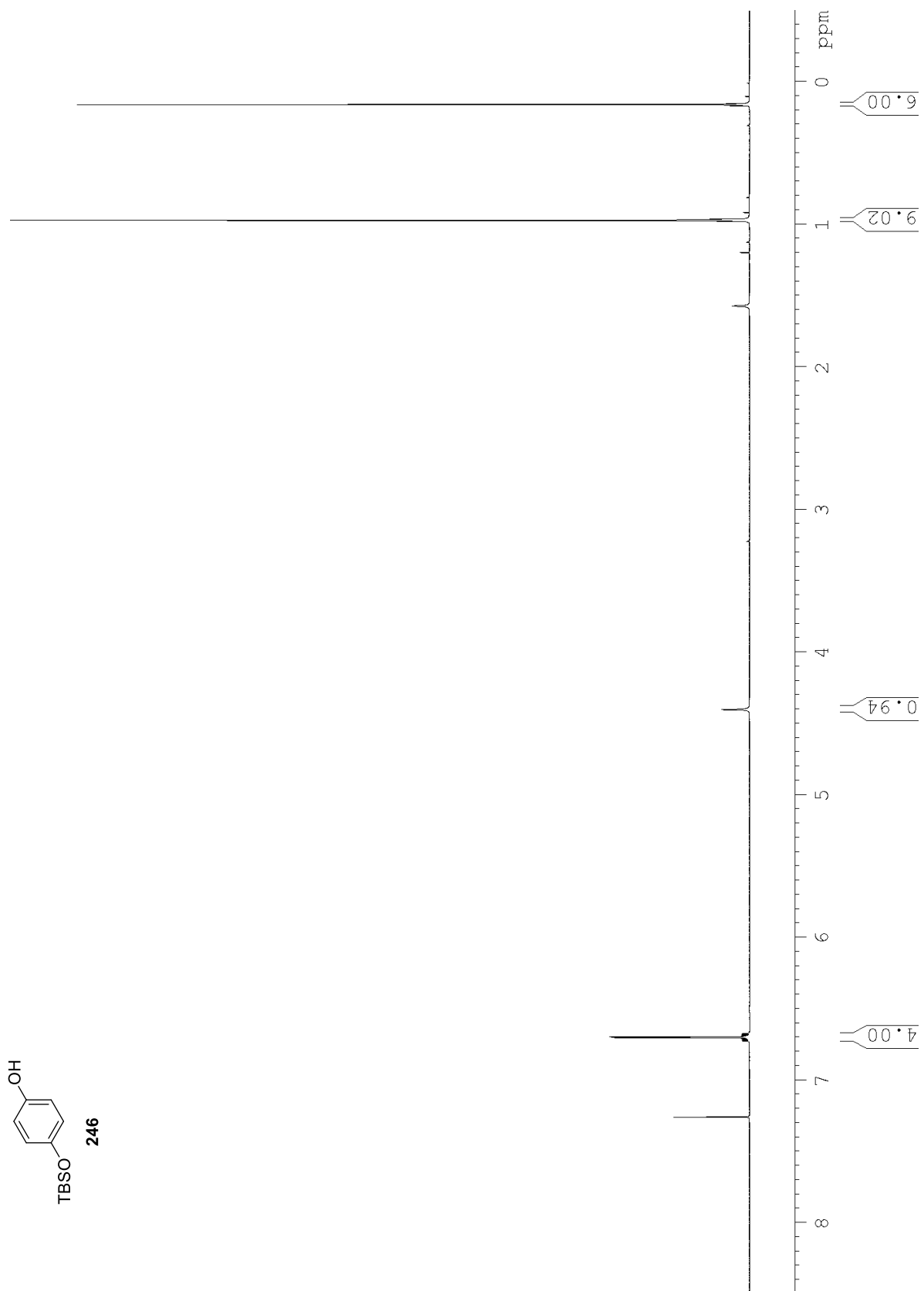


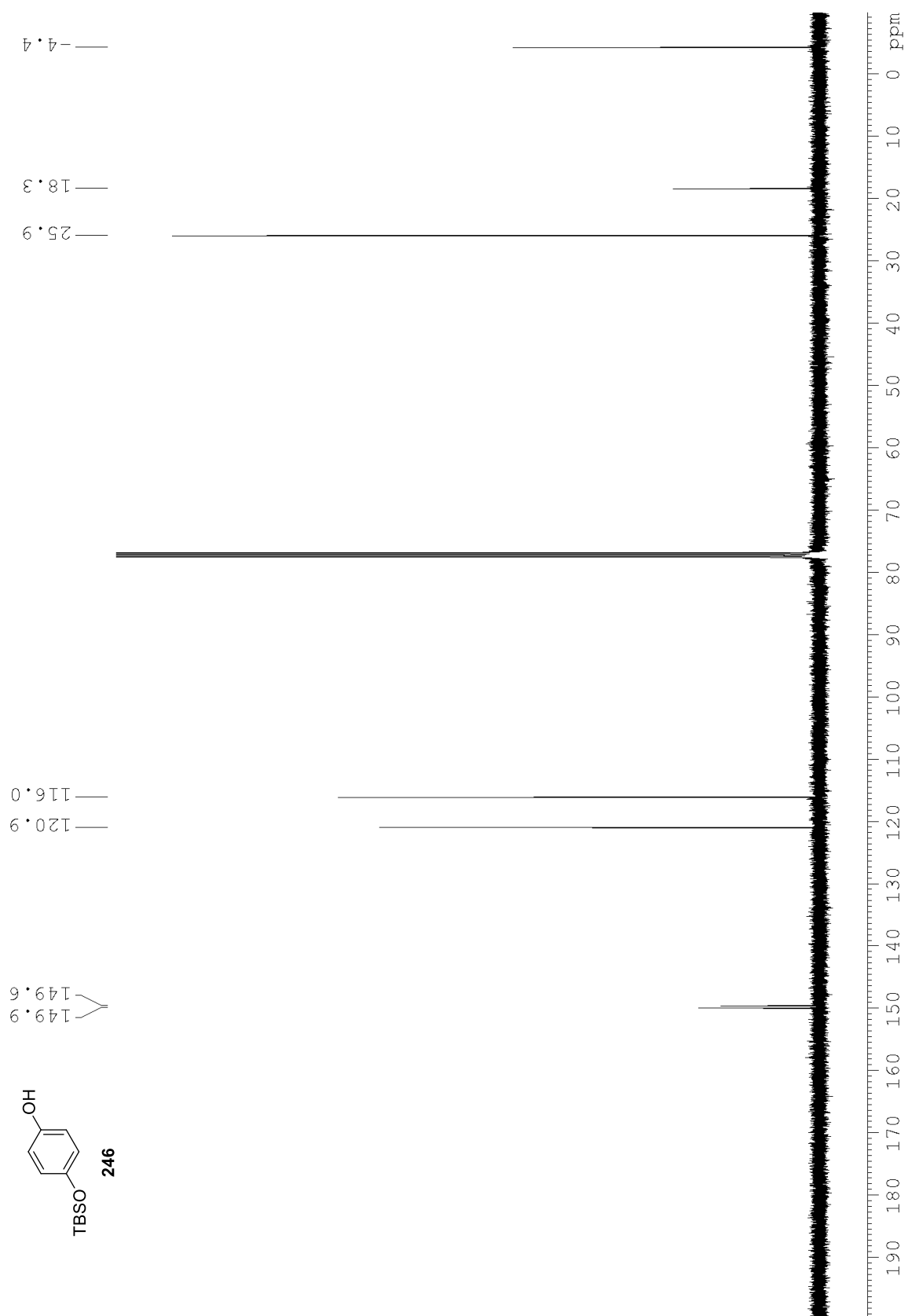


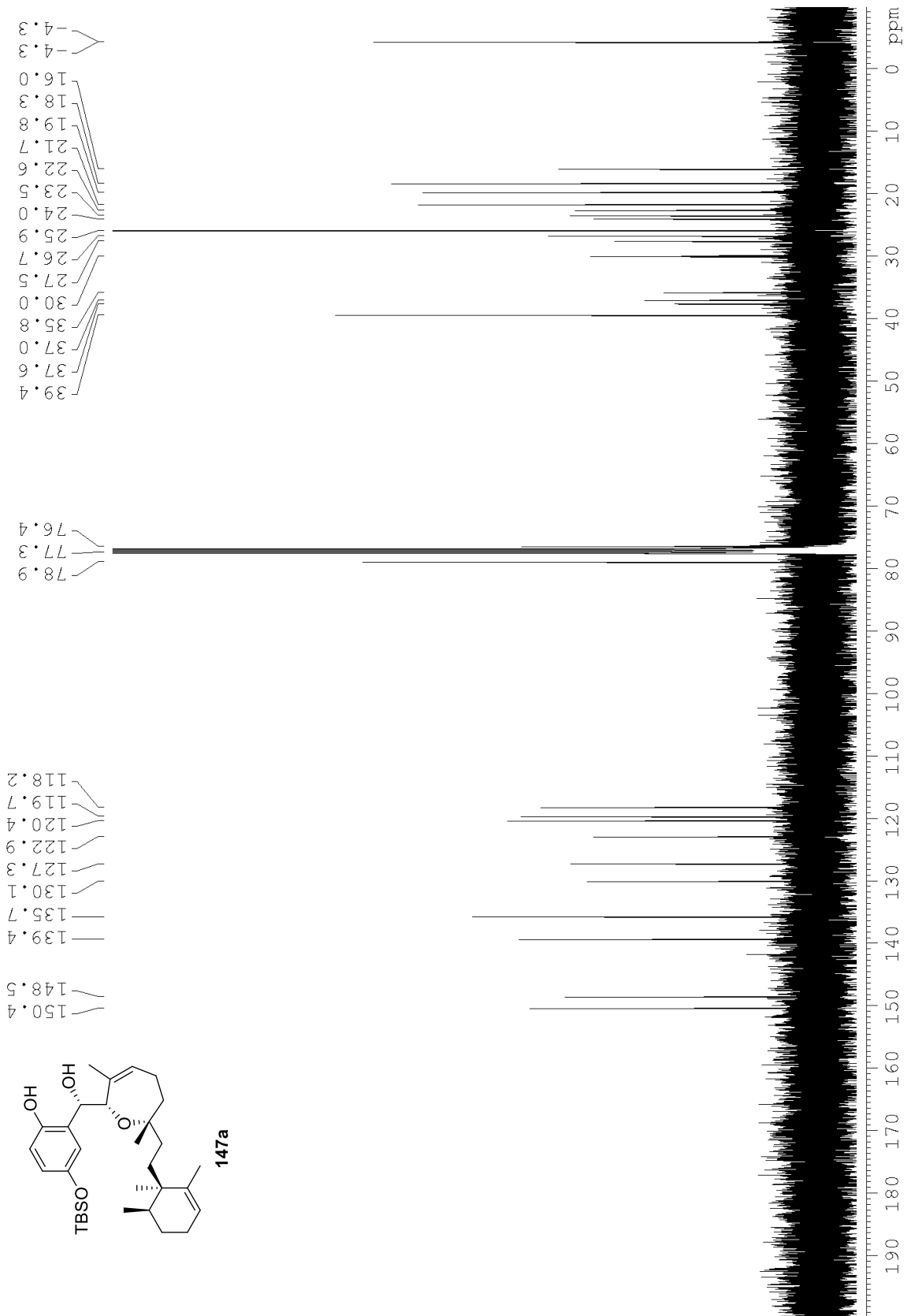


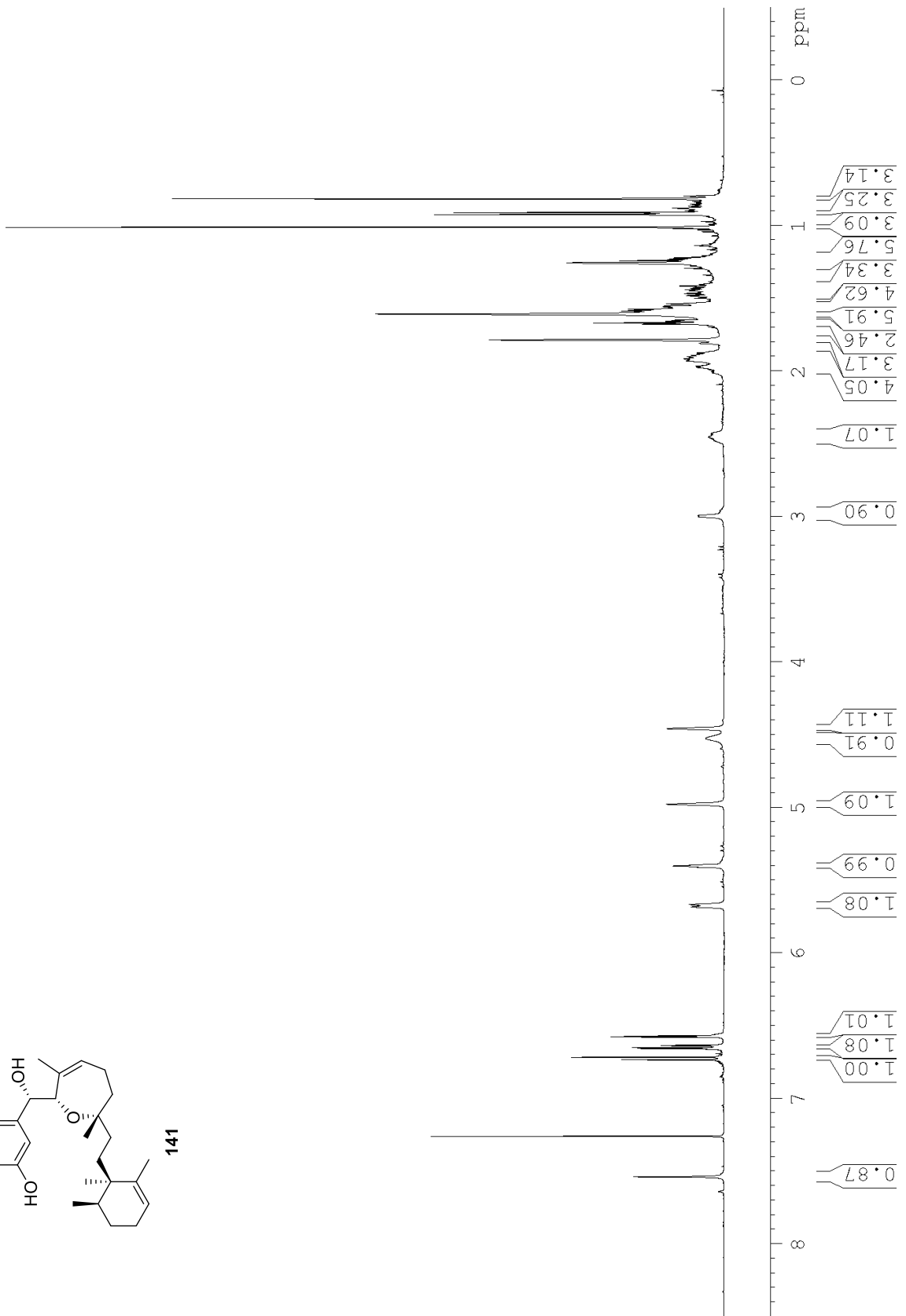
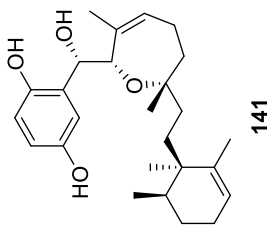


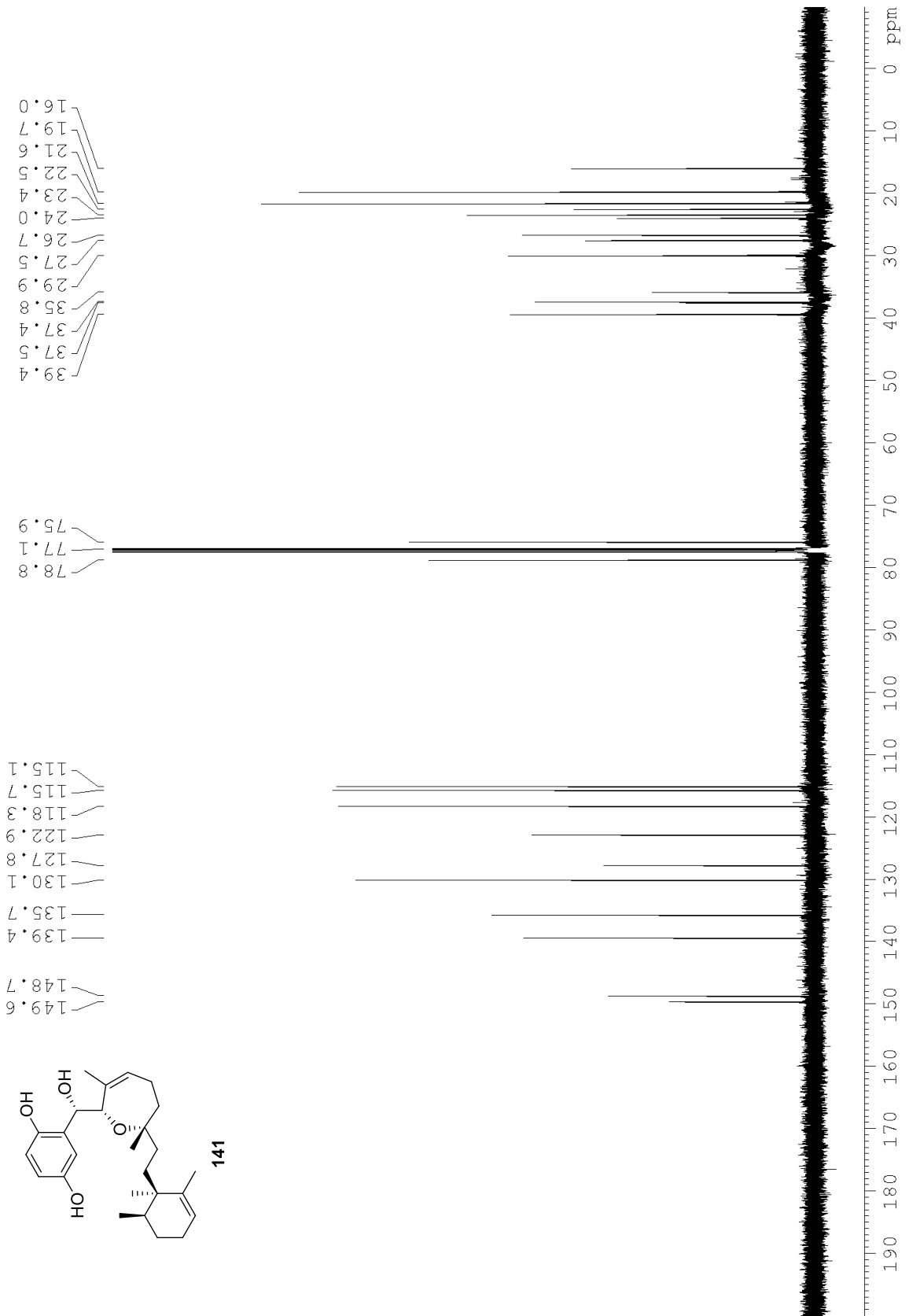


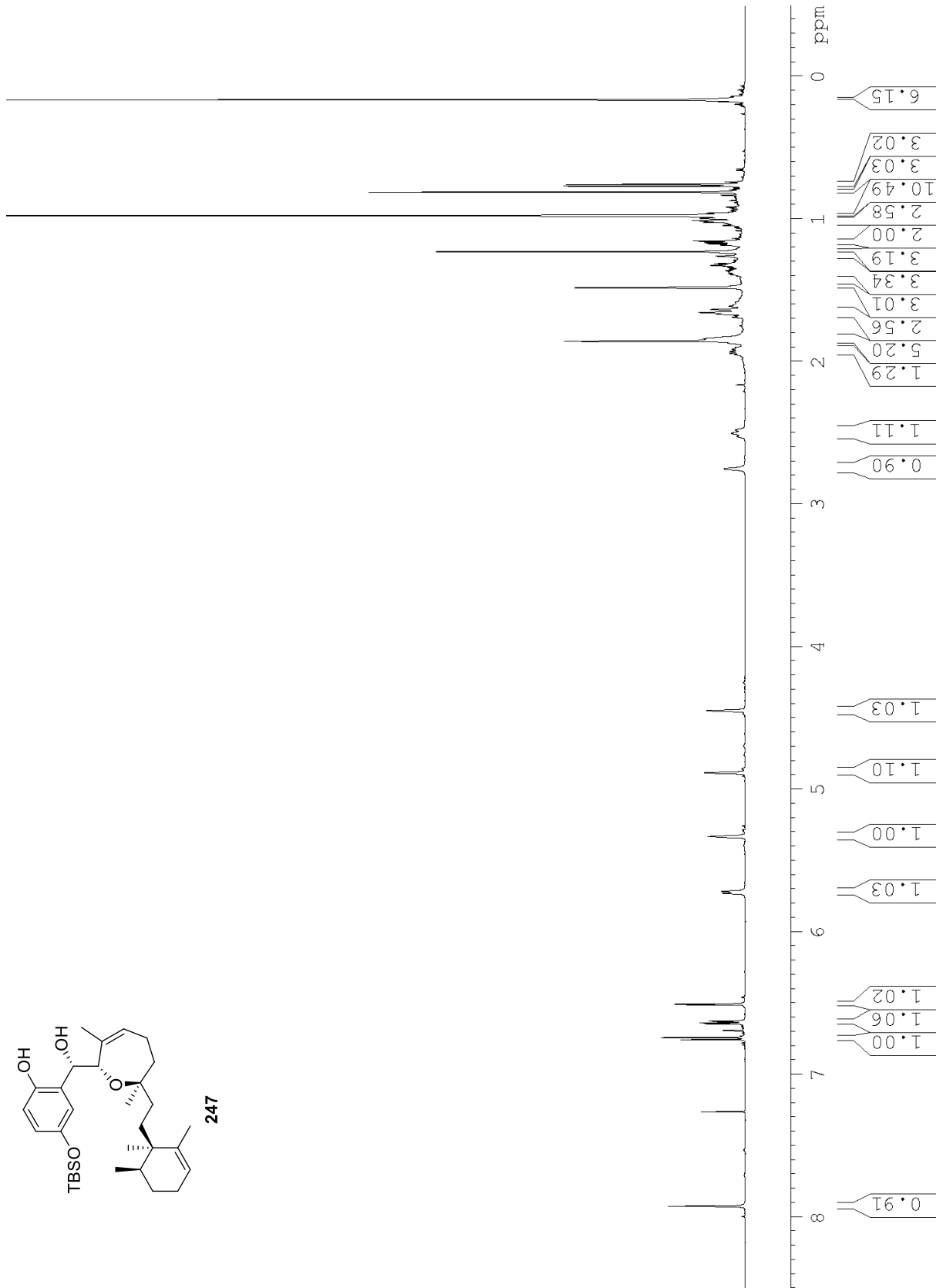
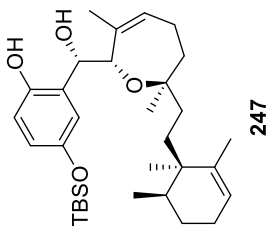


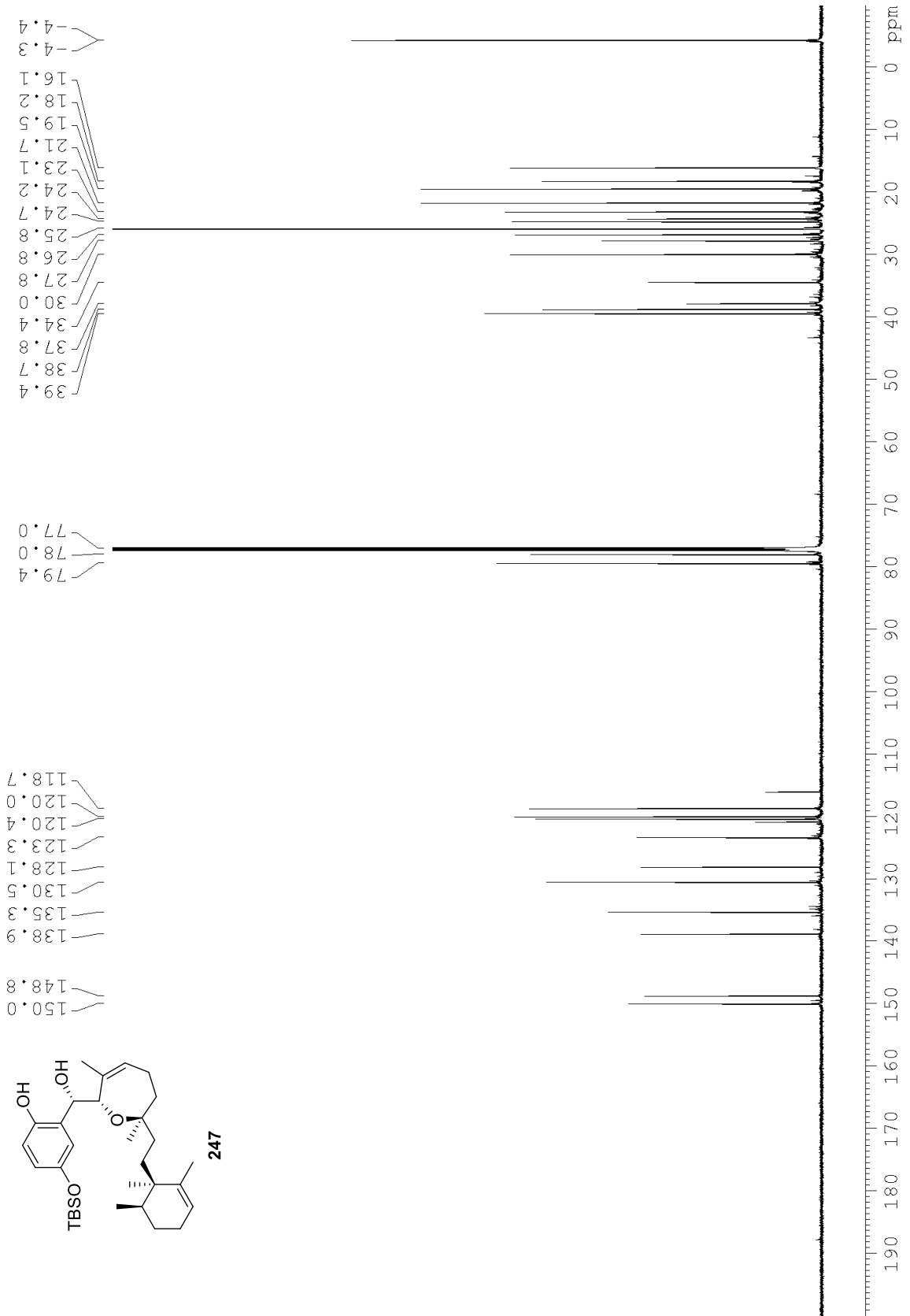


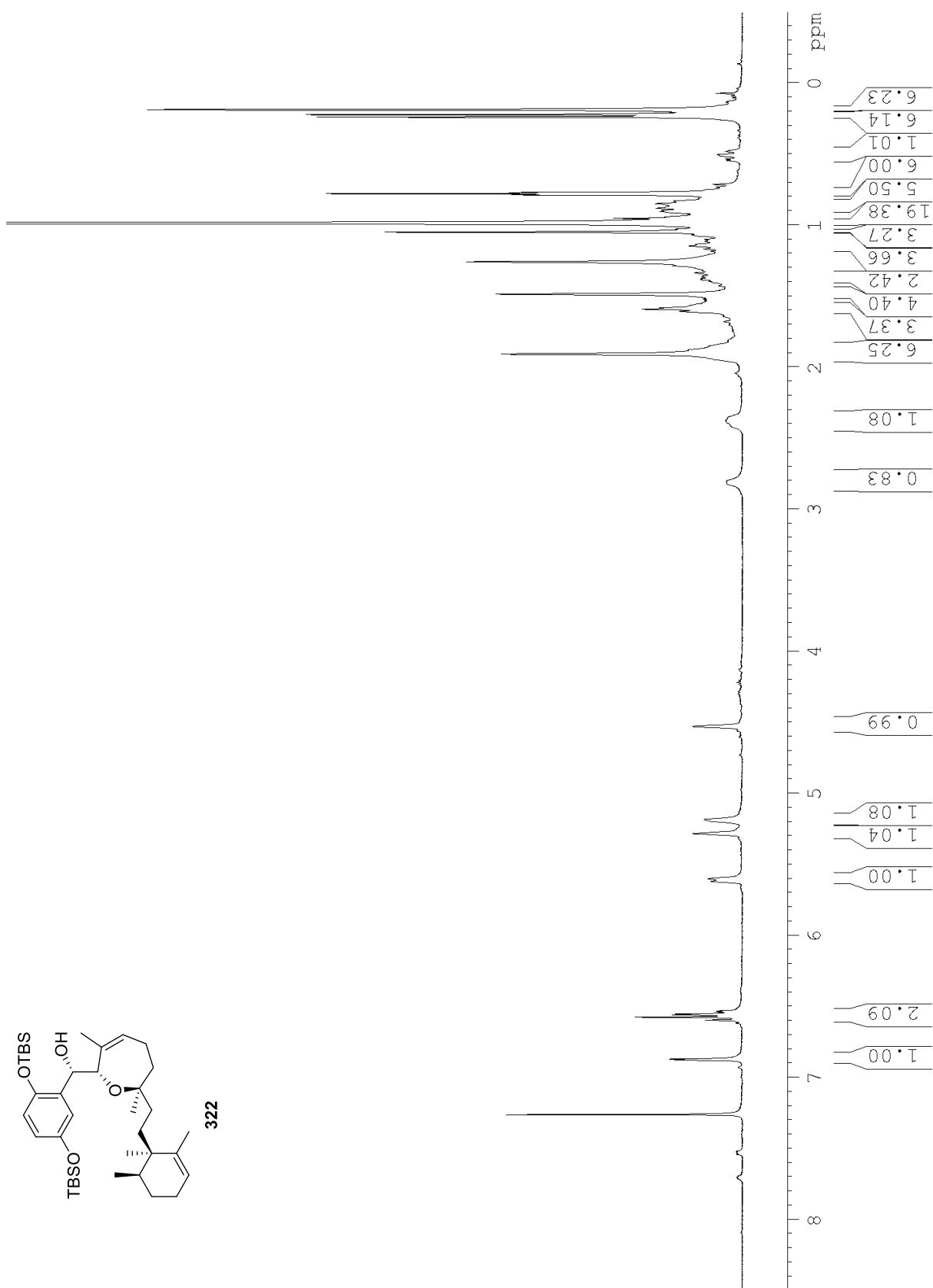


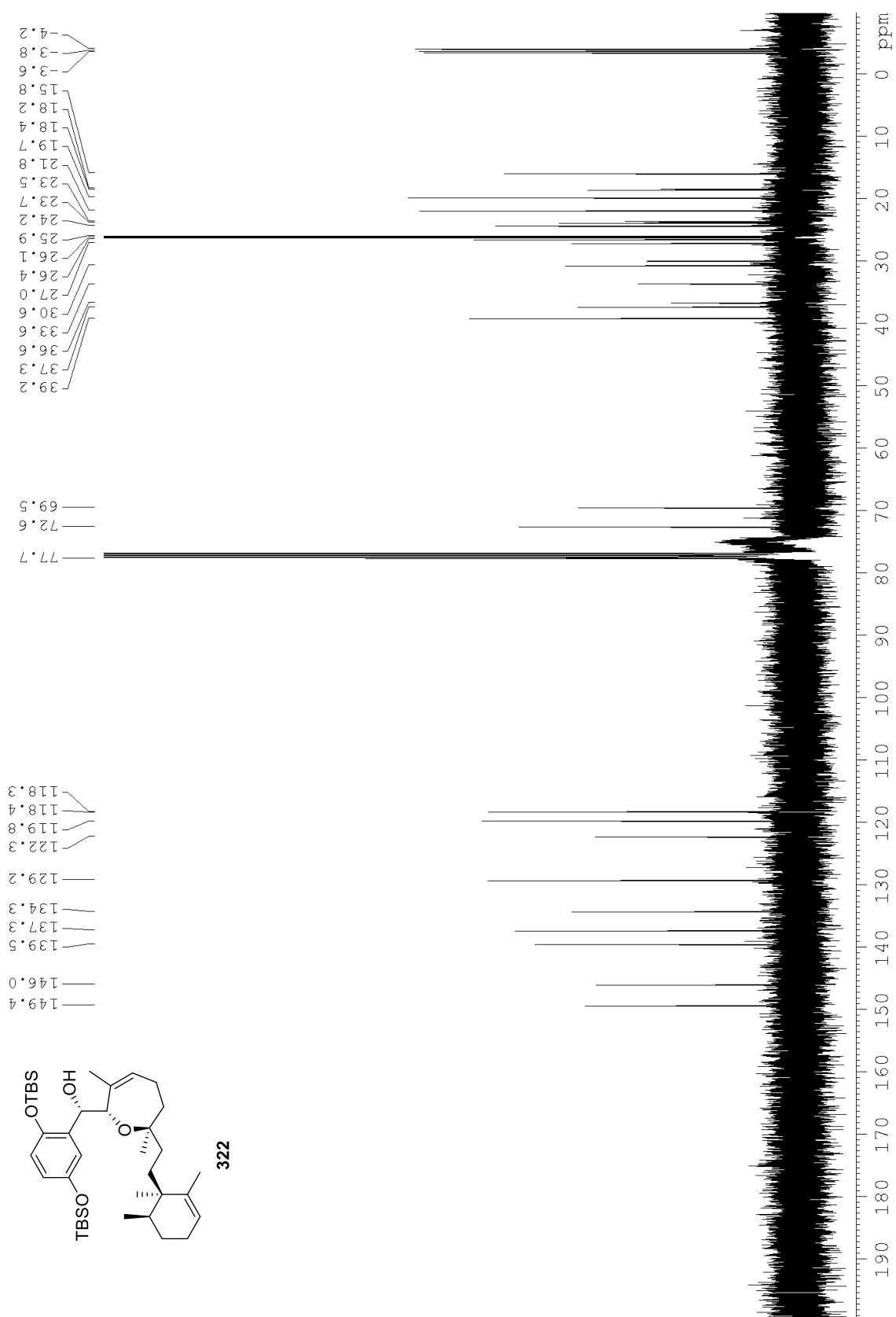


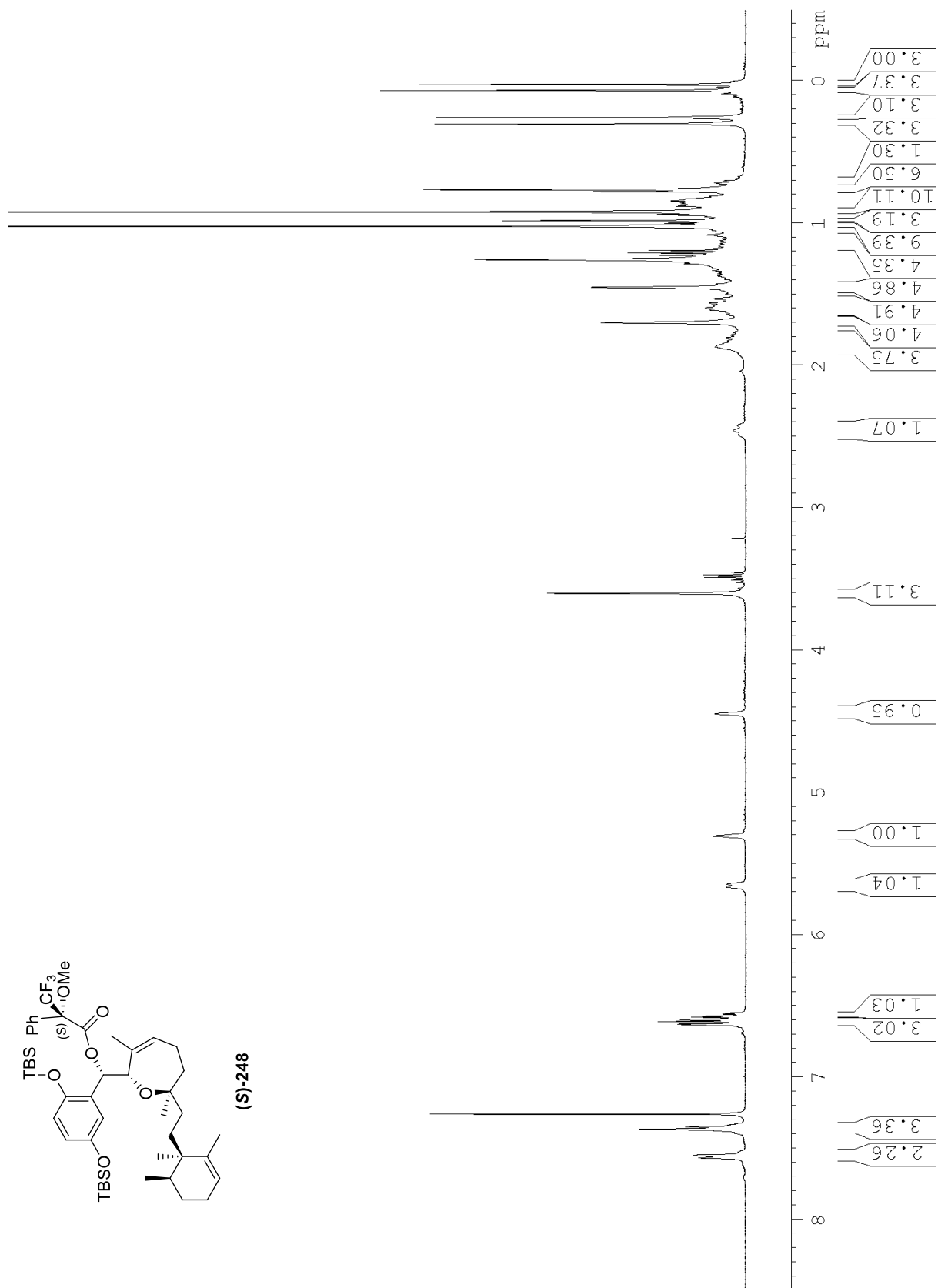
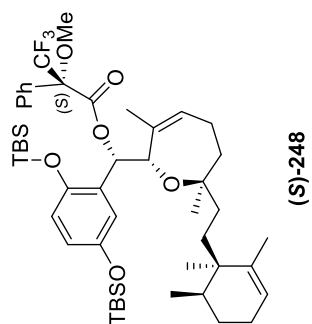


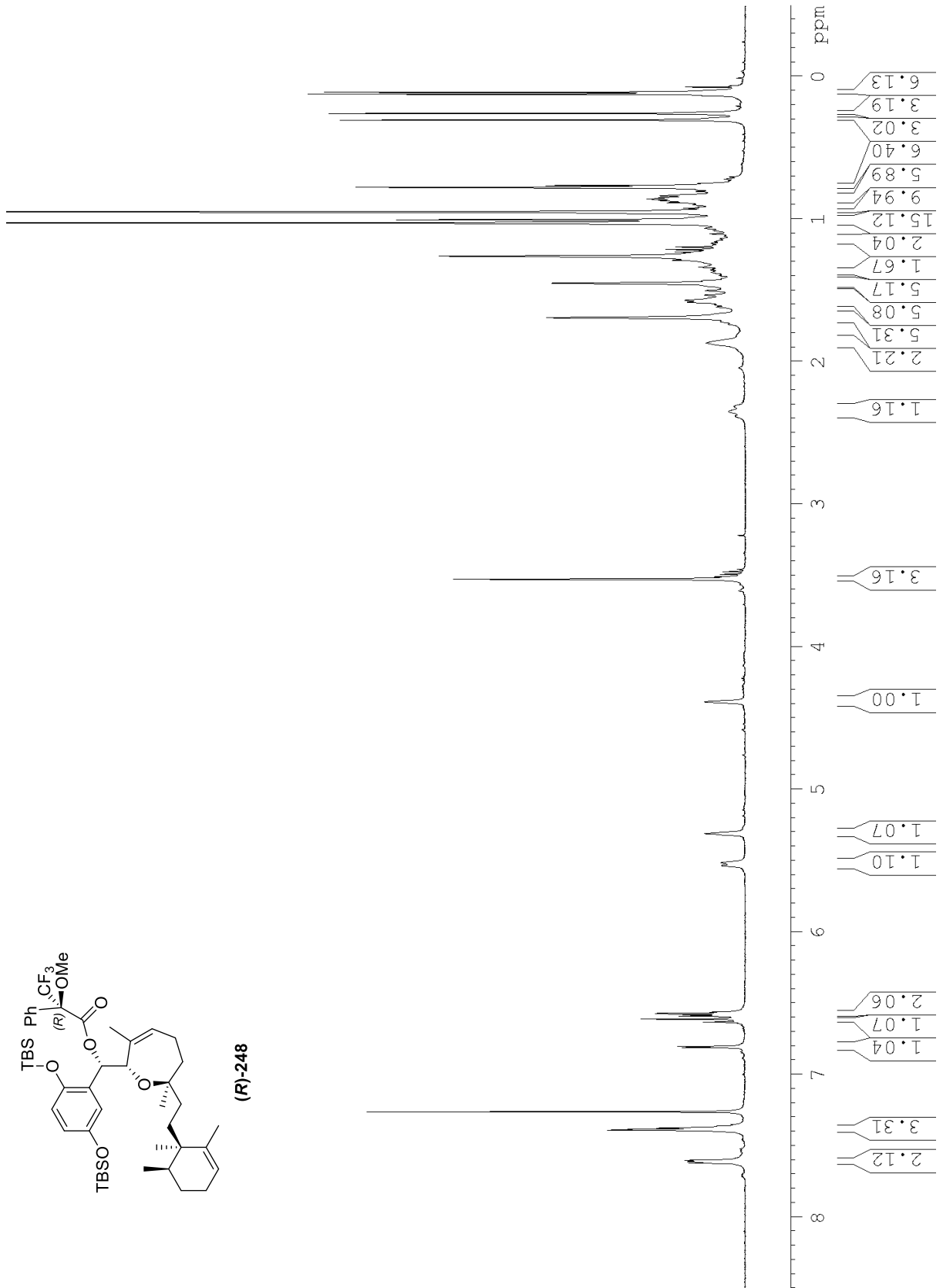


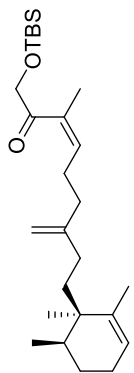




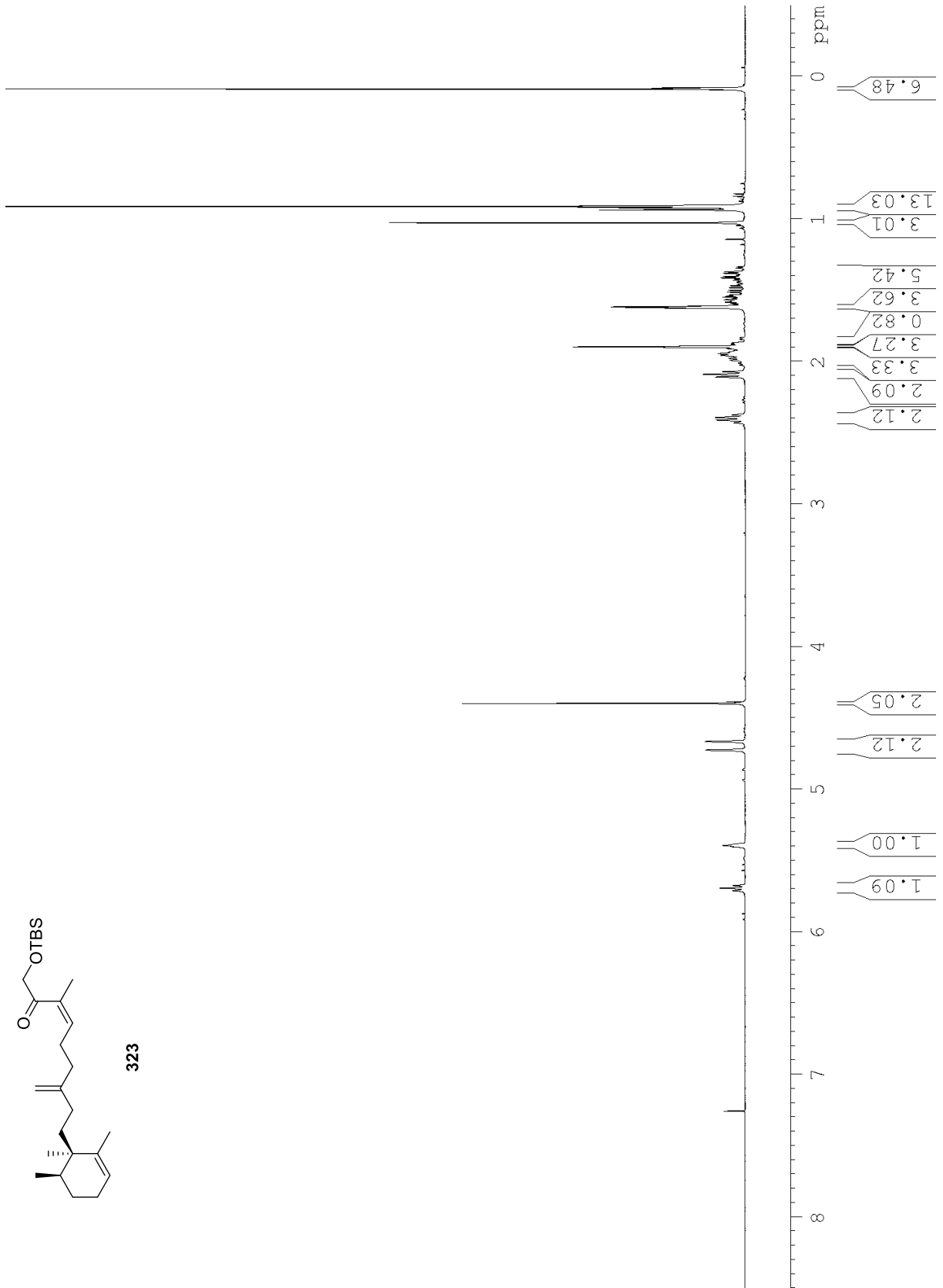


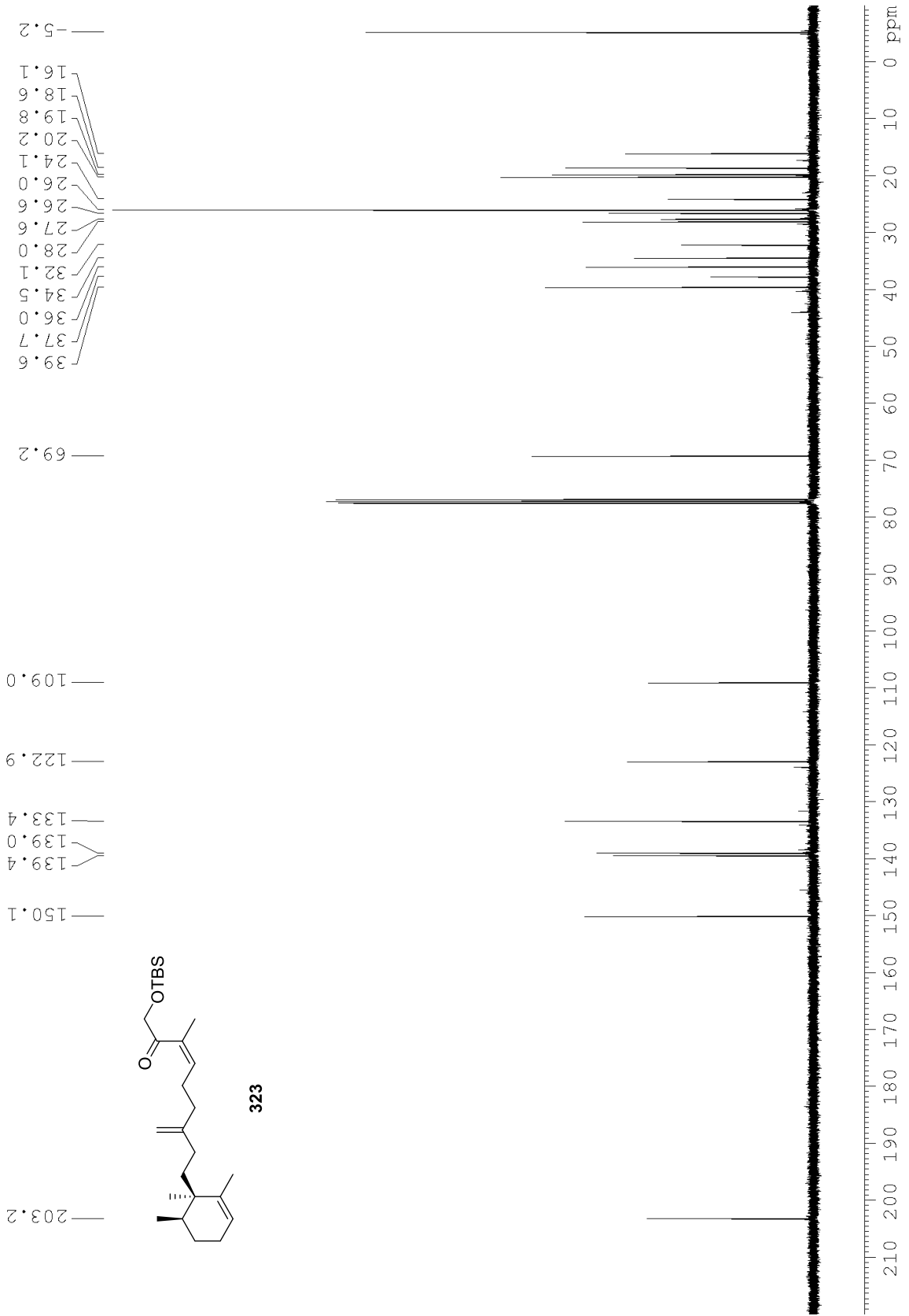


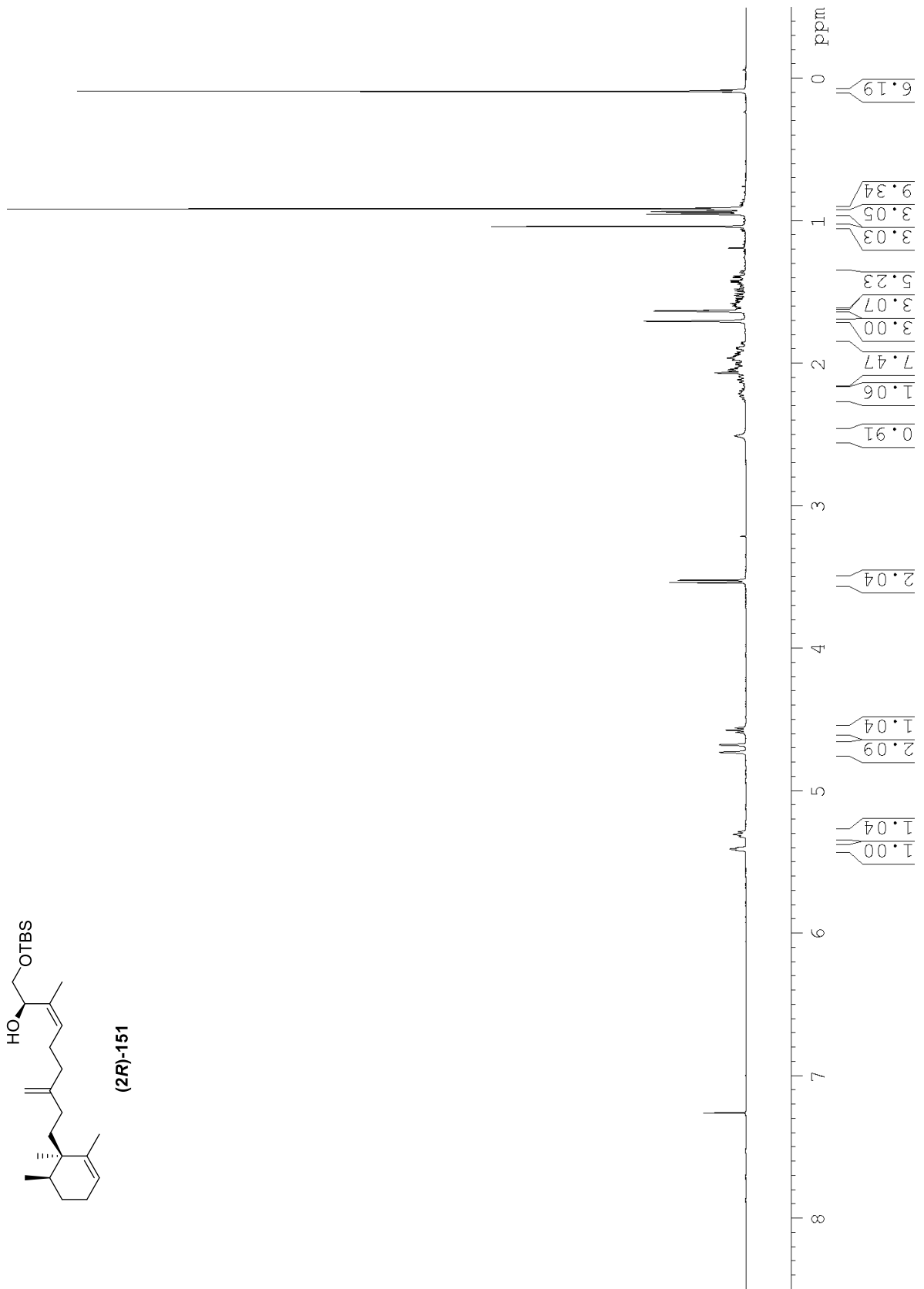


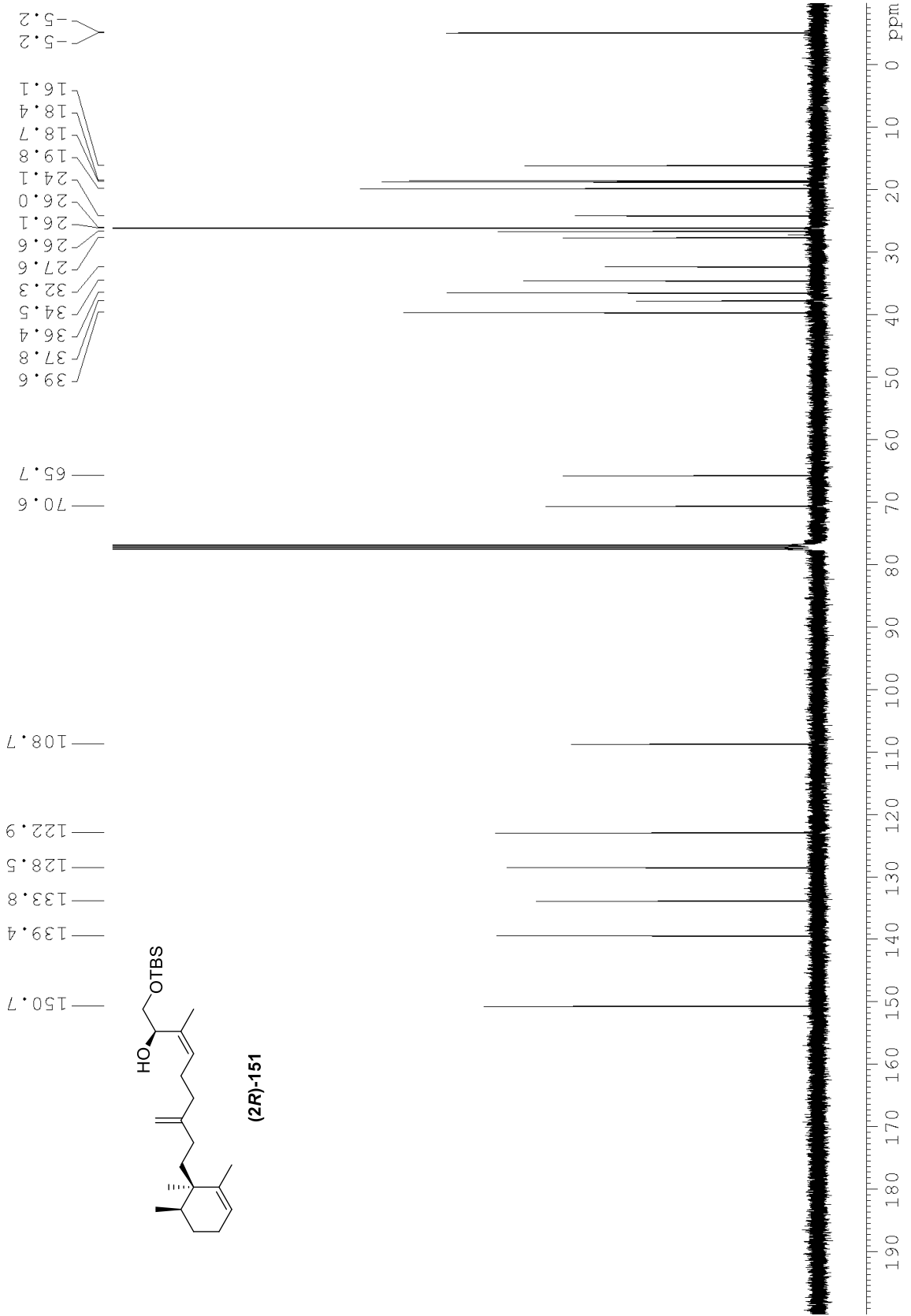


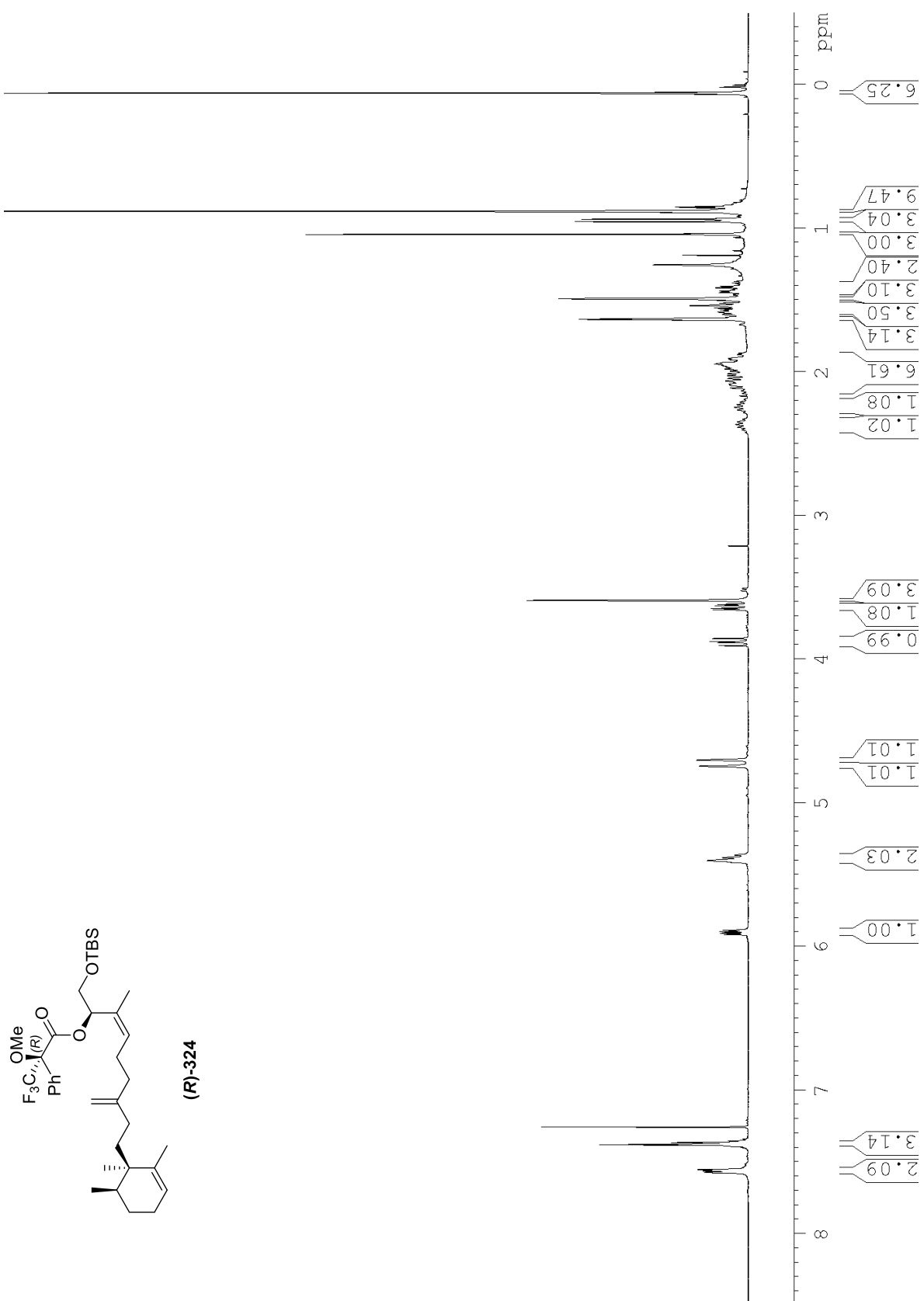
323

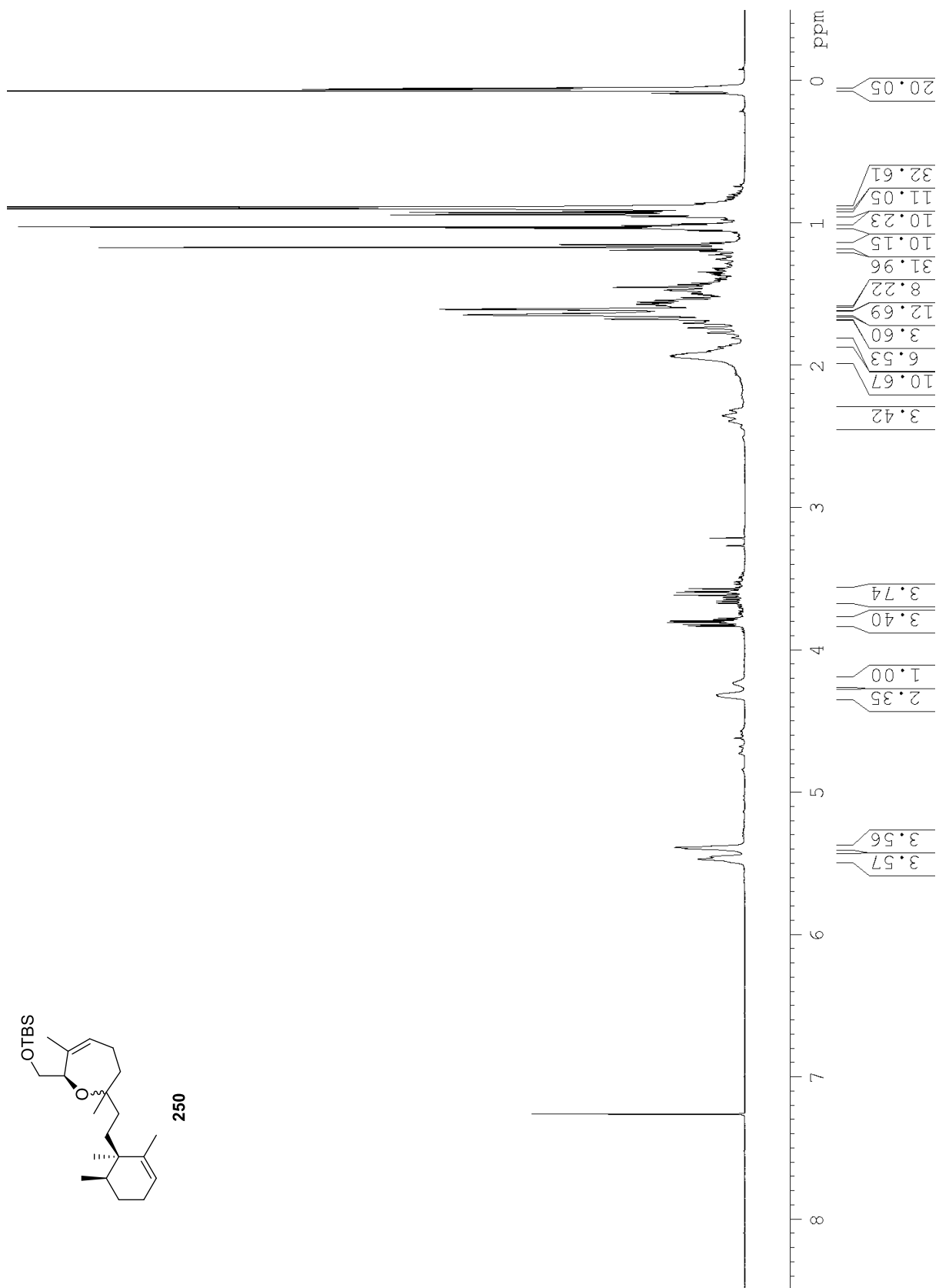
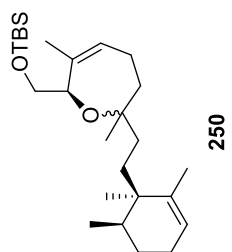


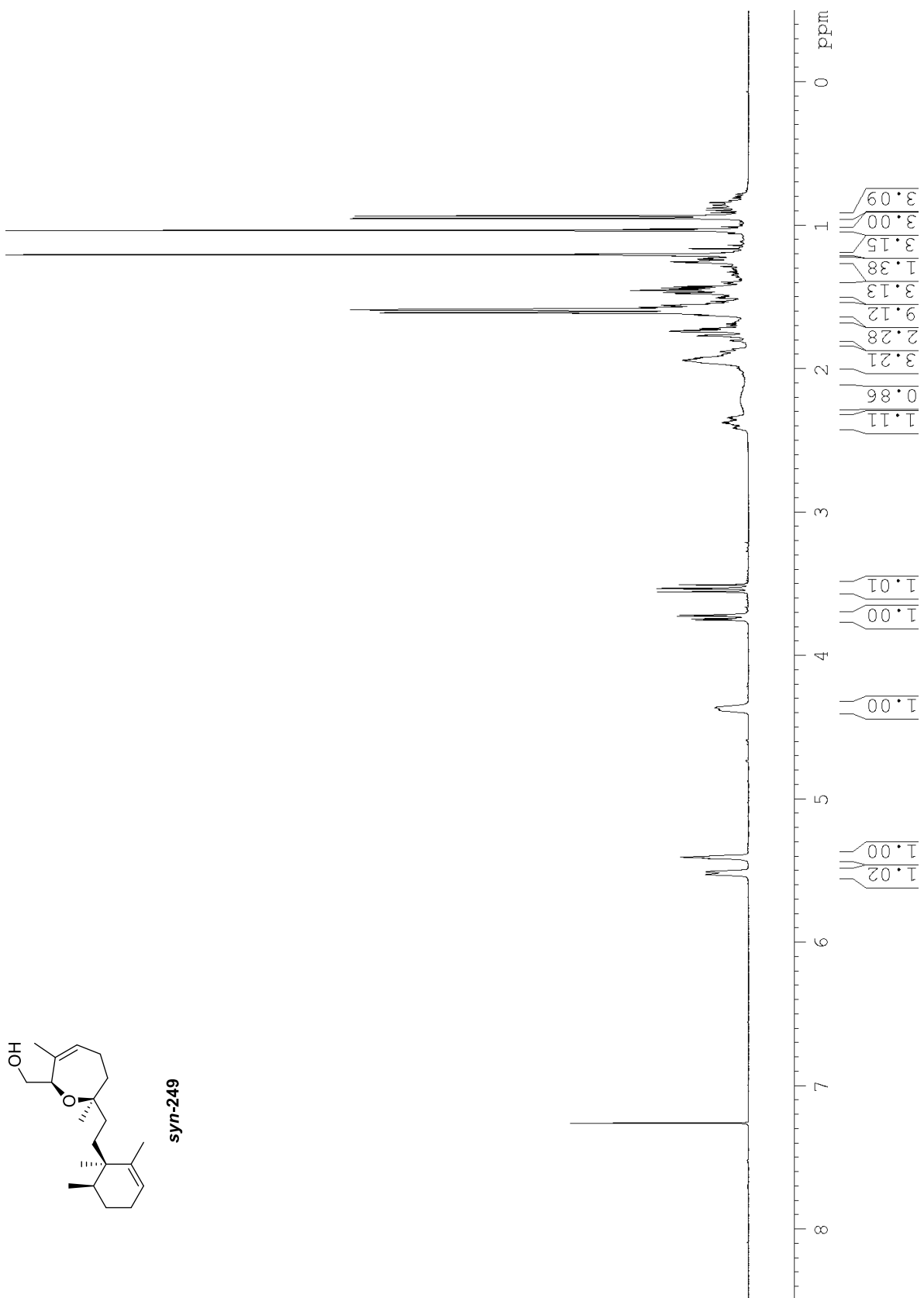


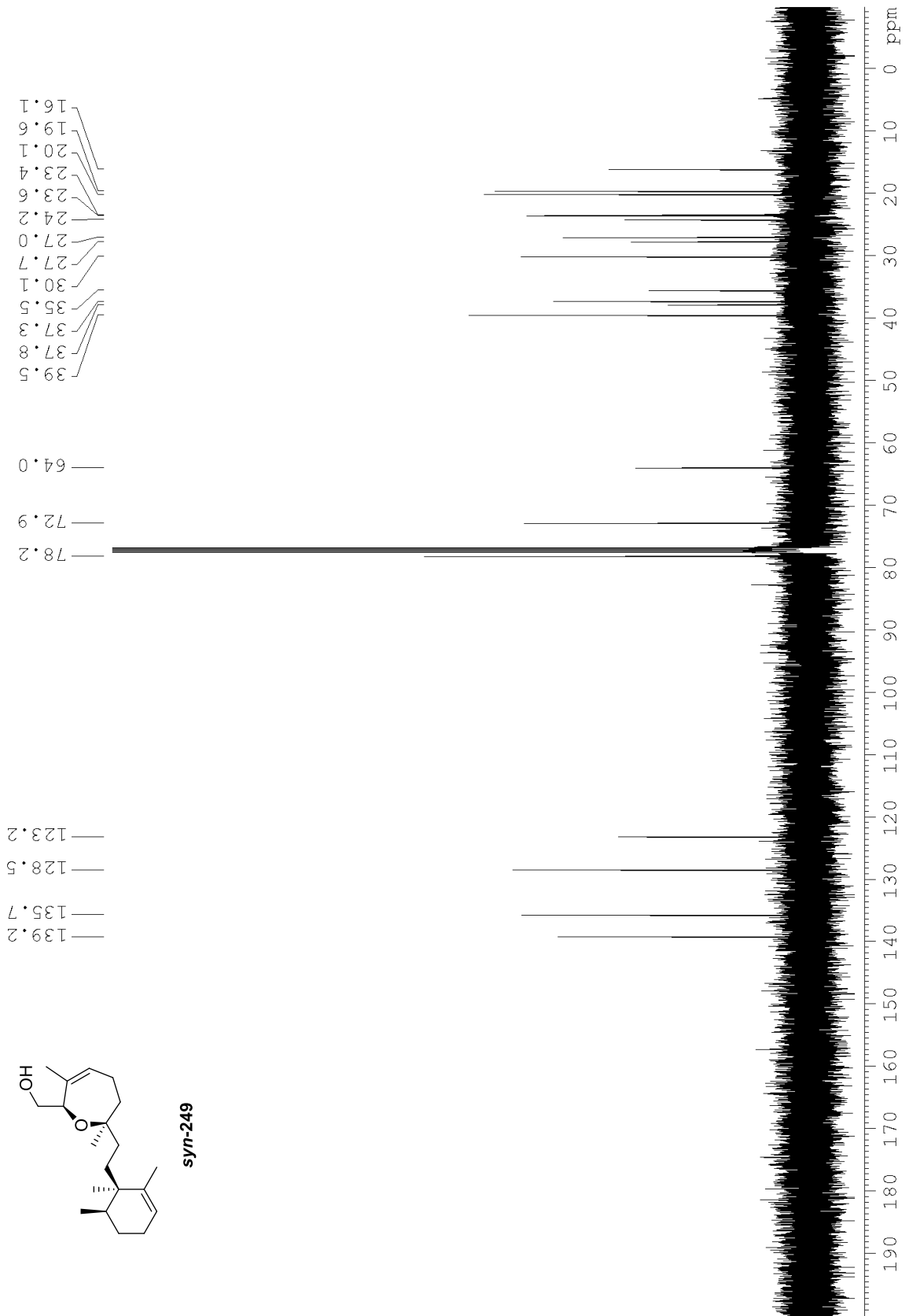


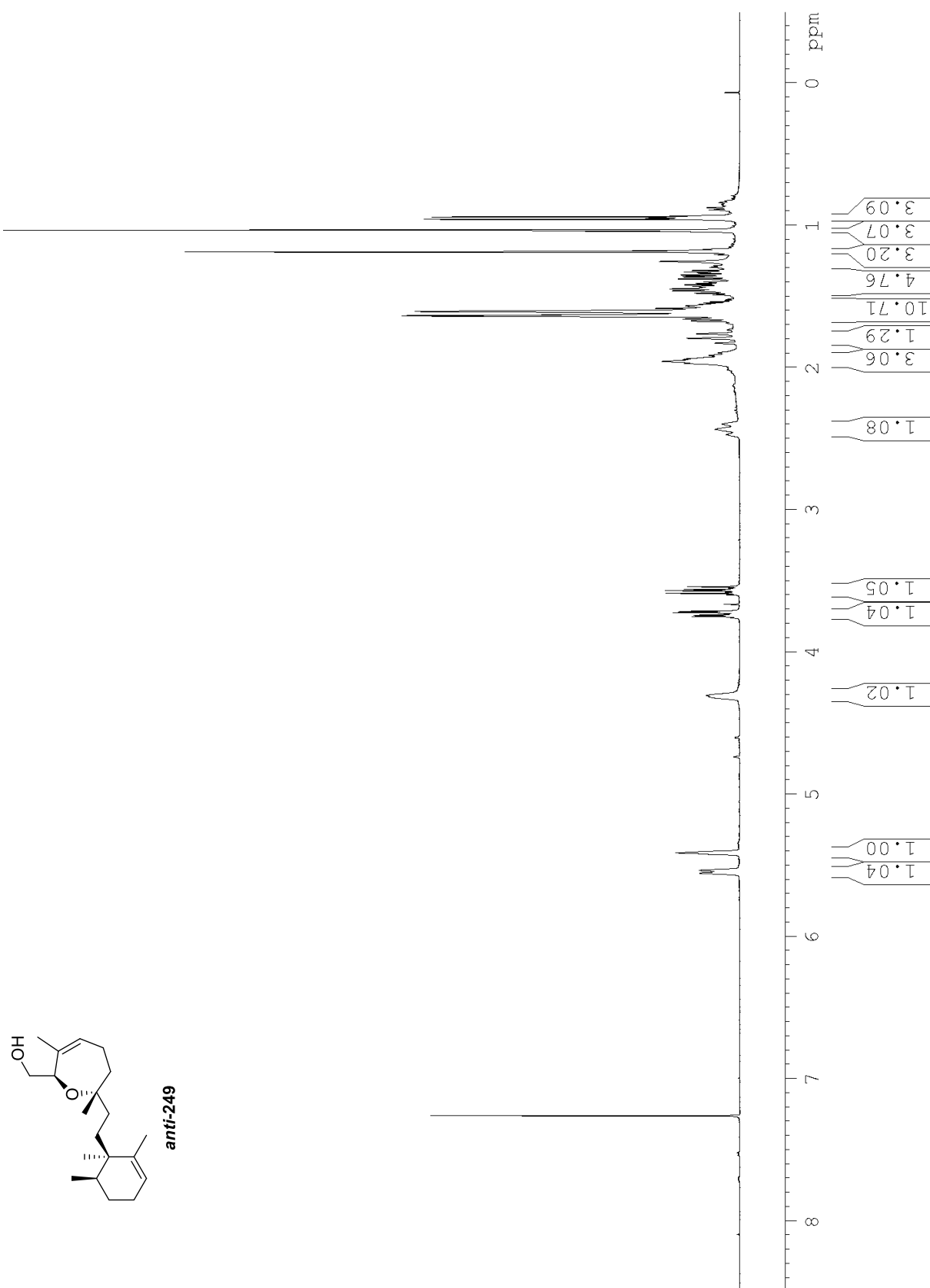


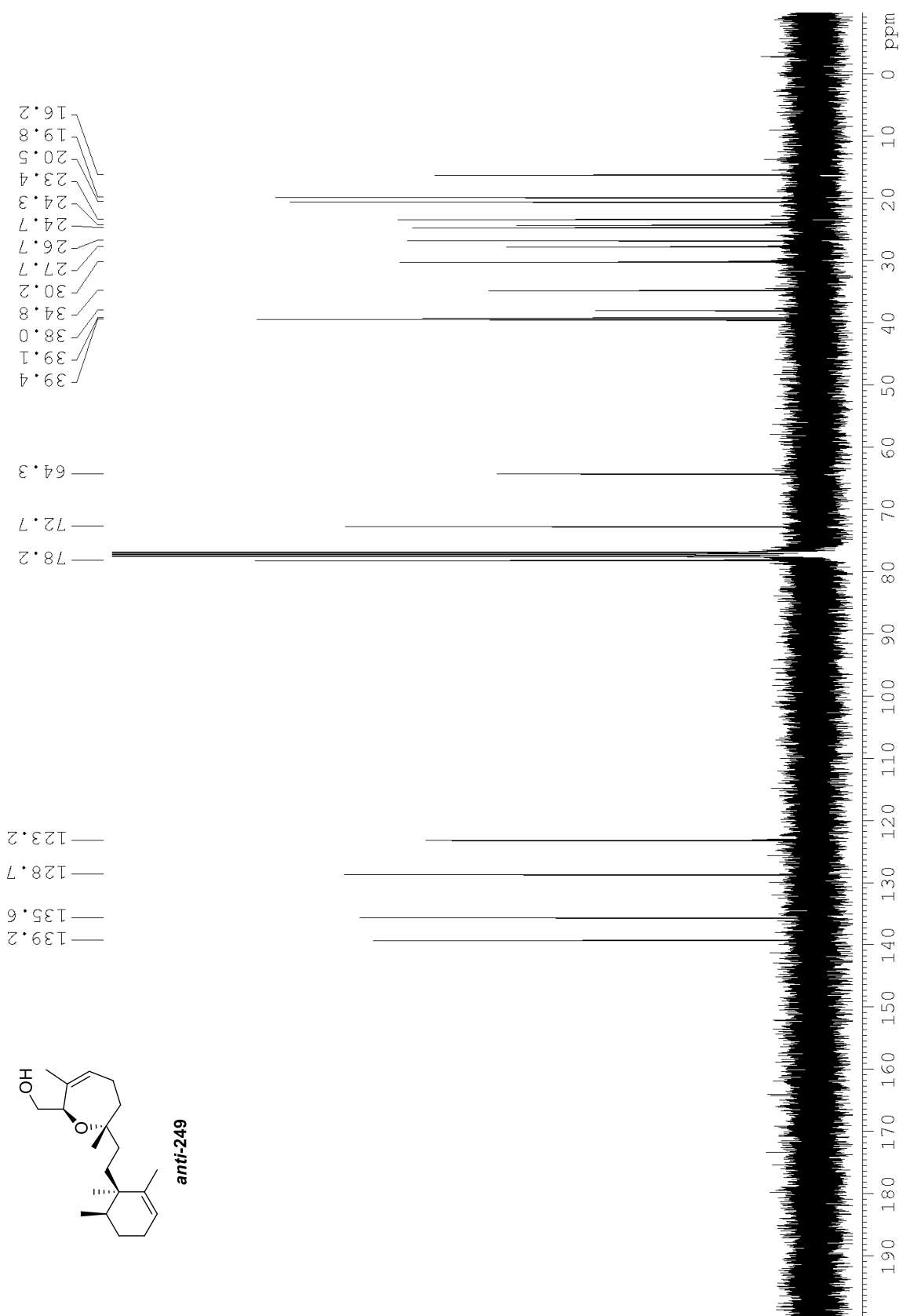


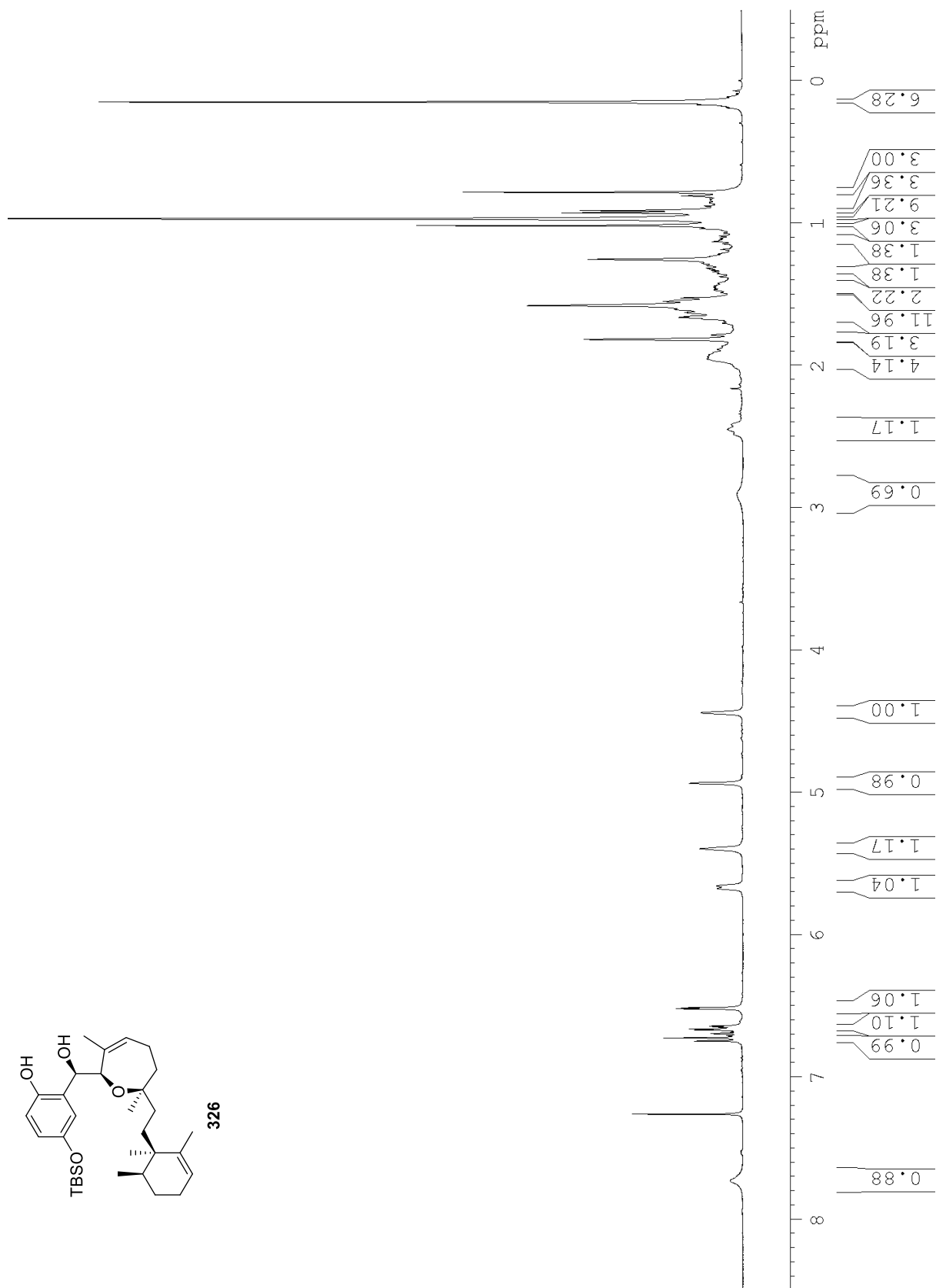
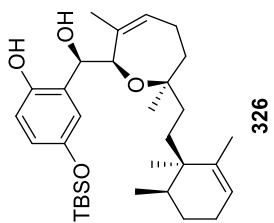


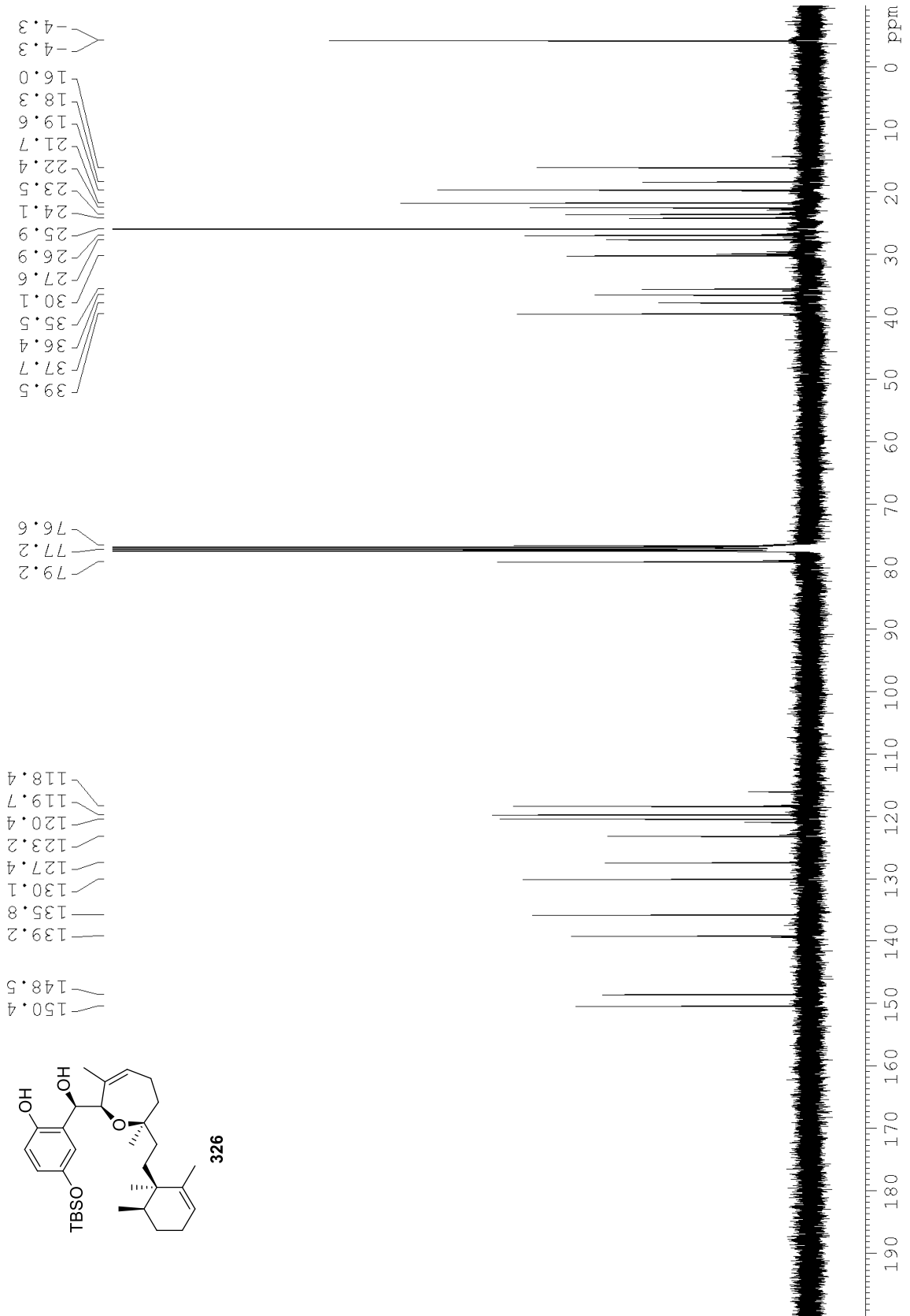


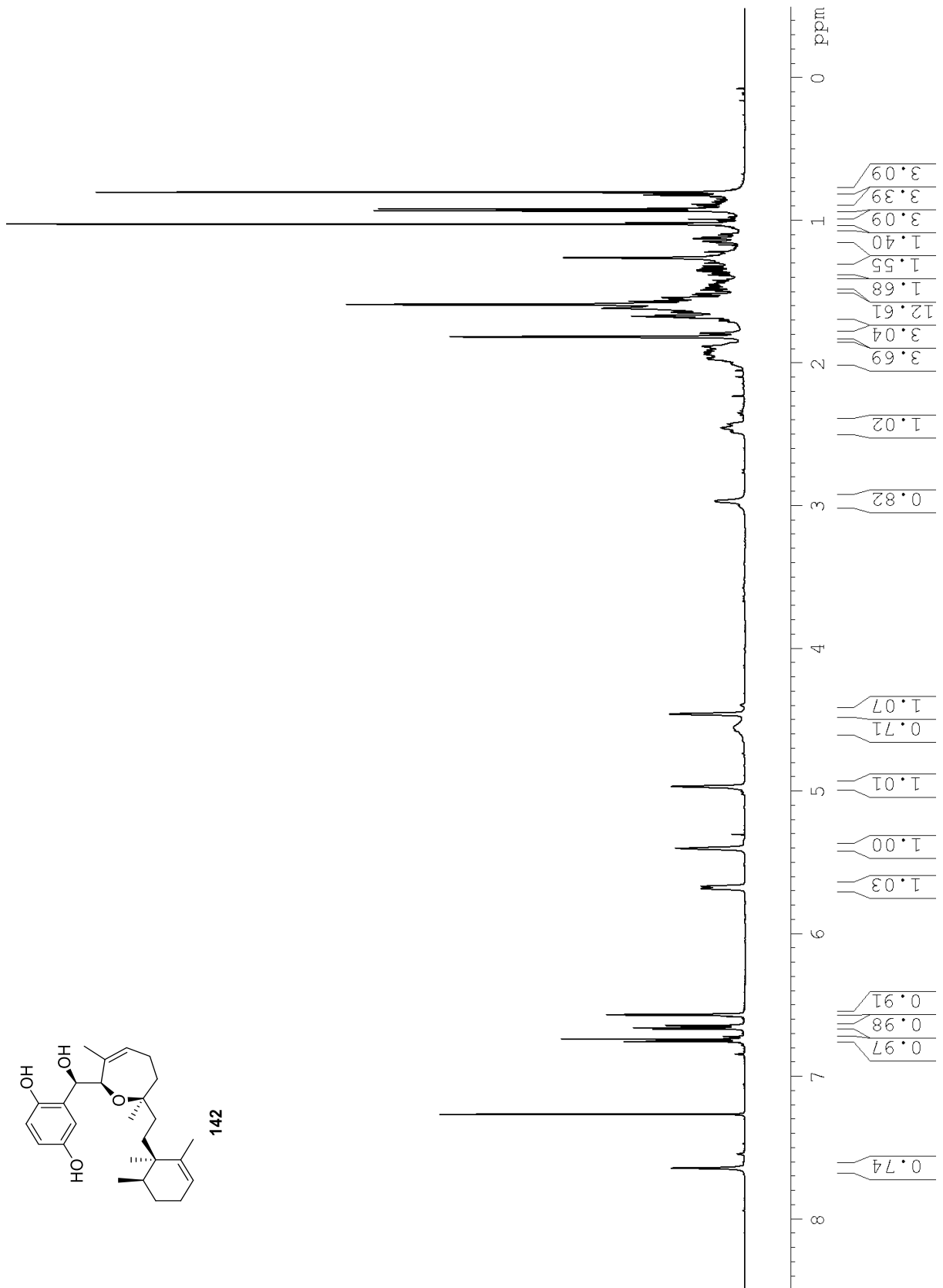


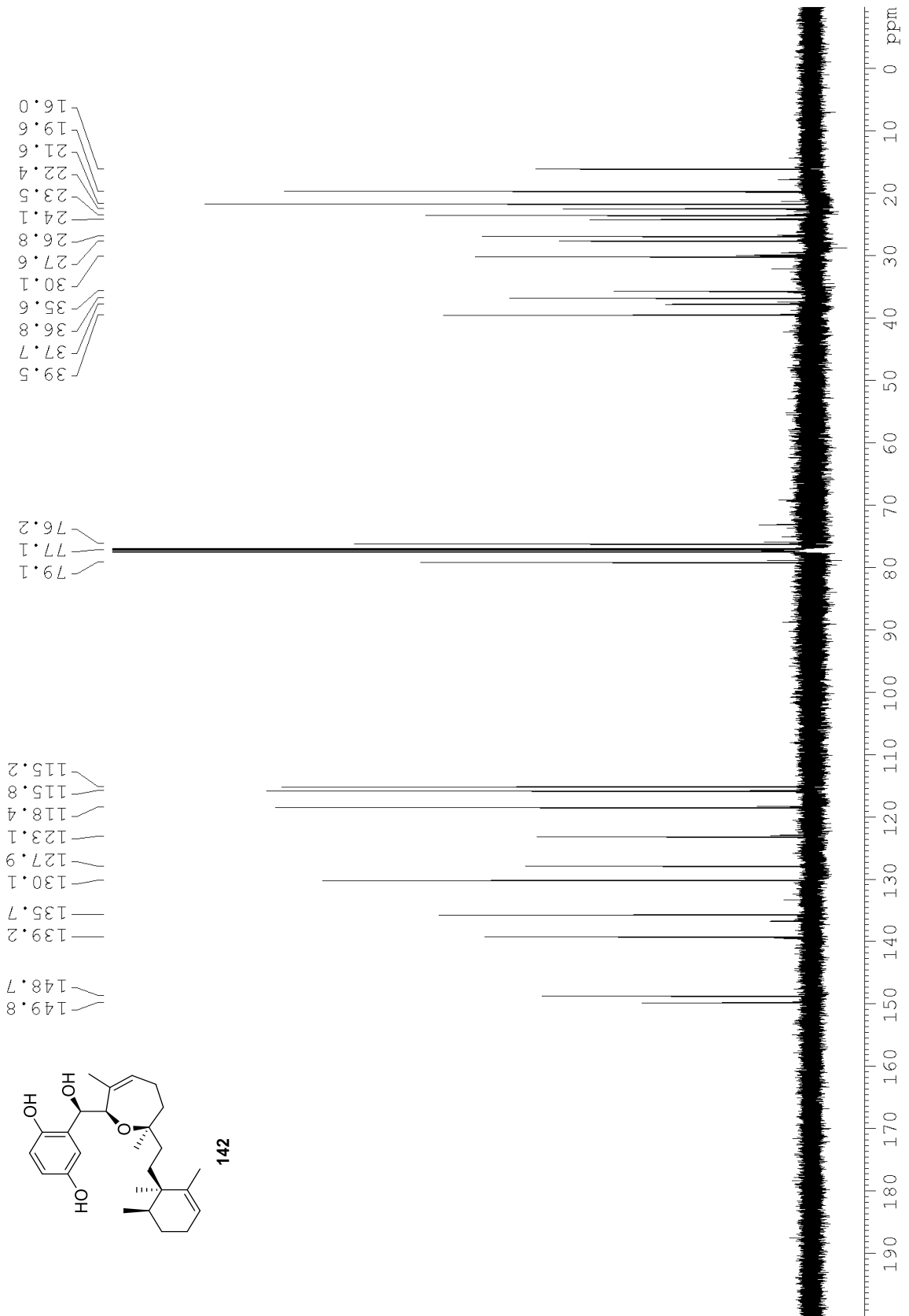


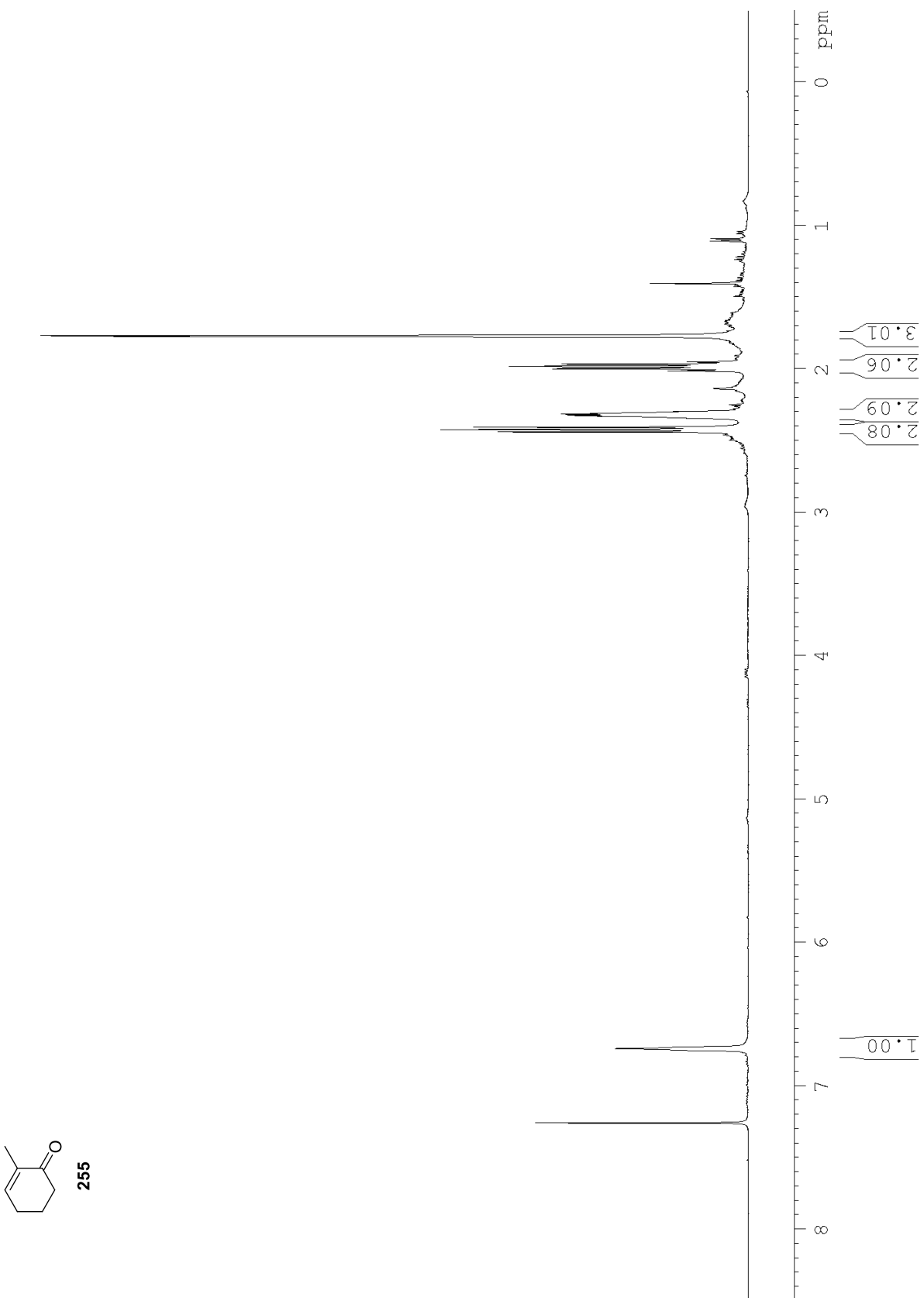


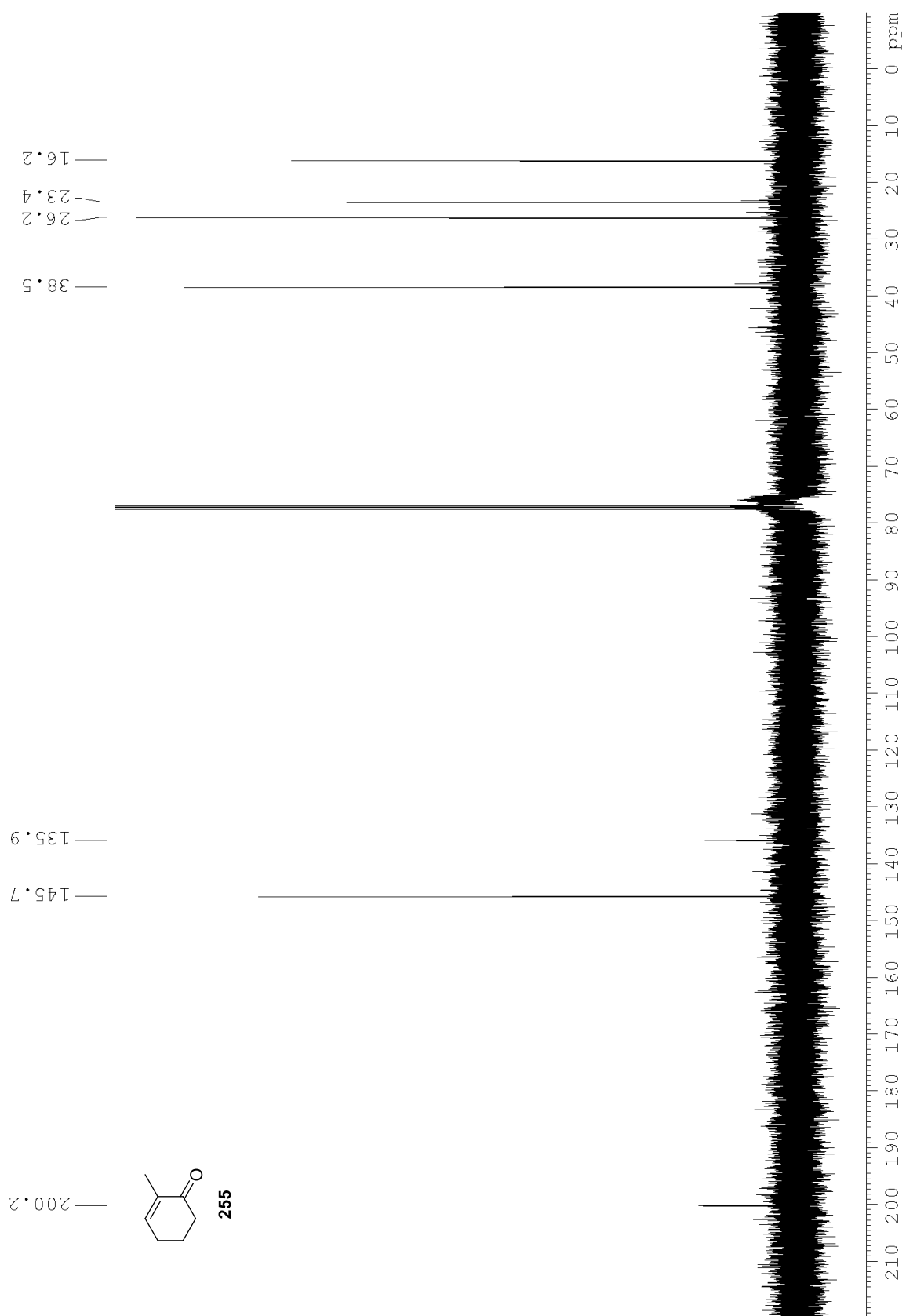


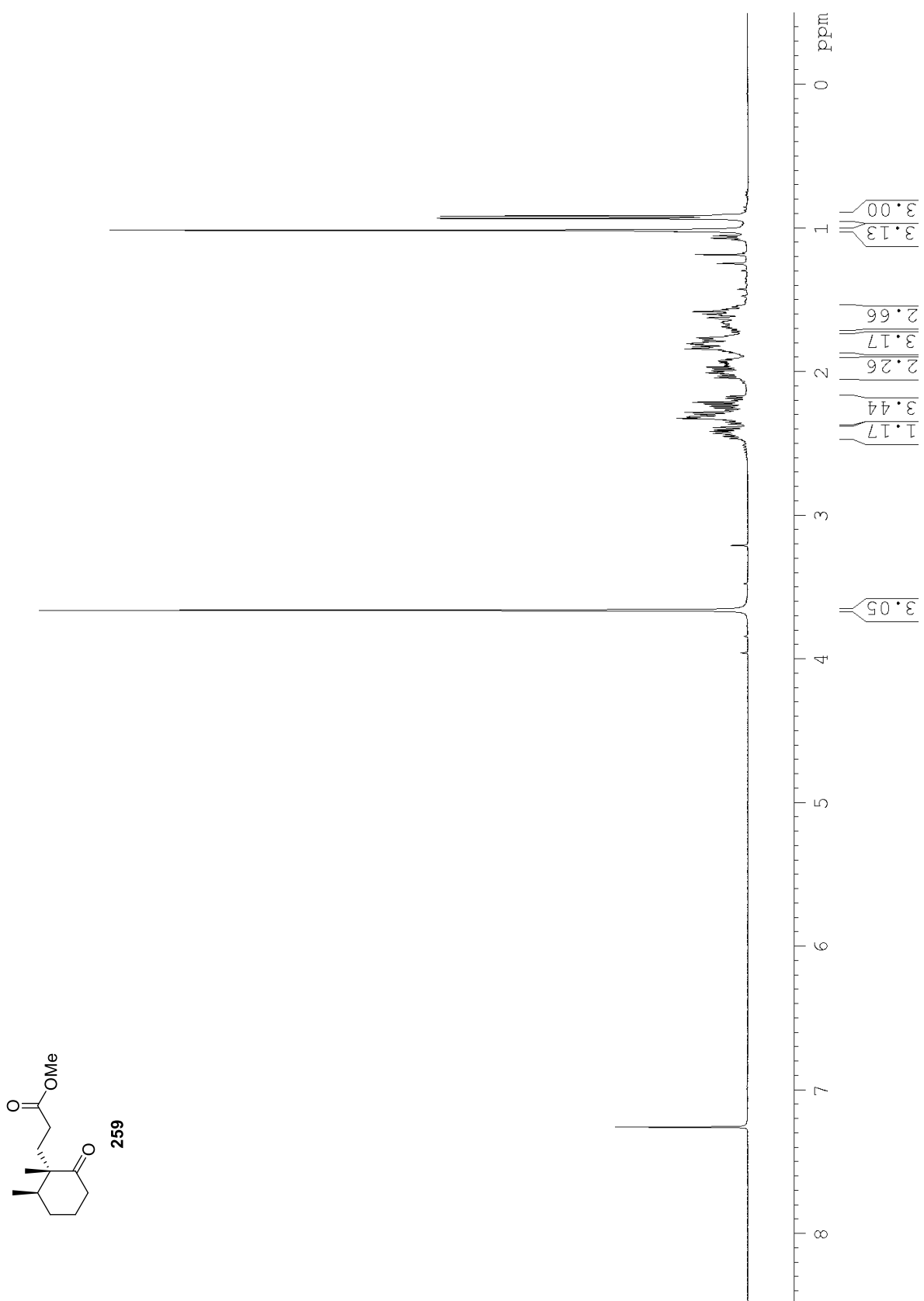


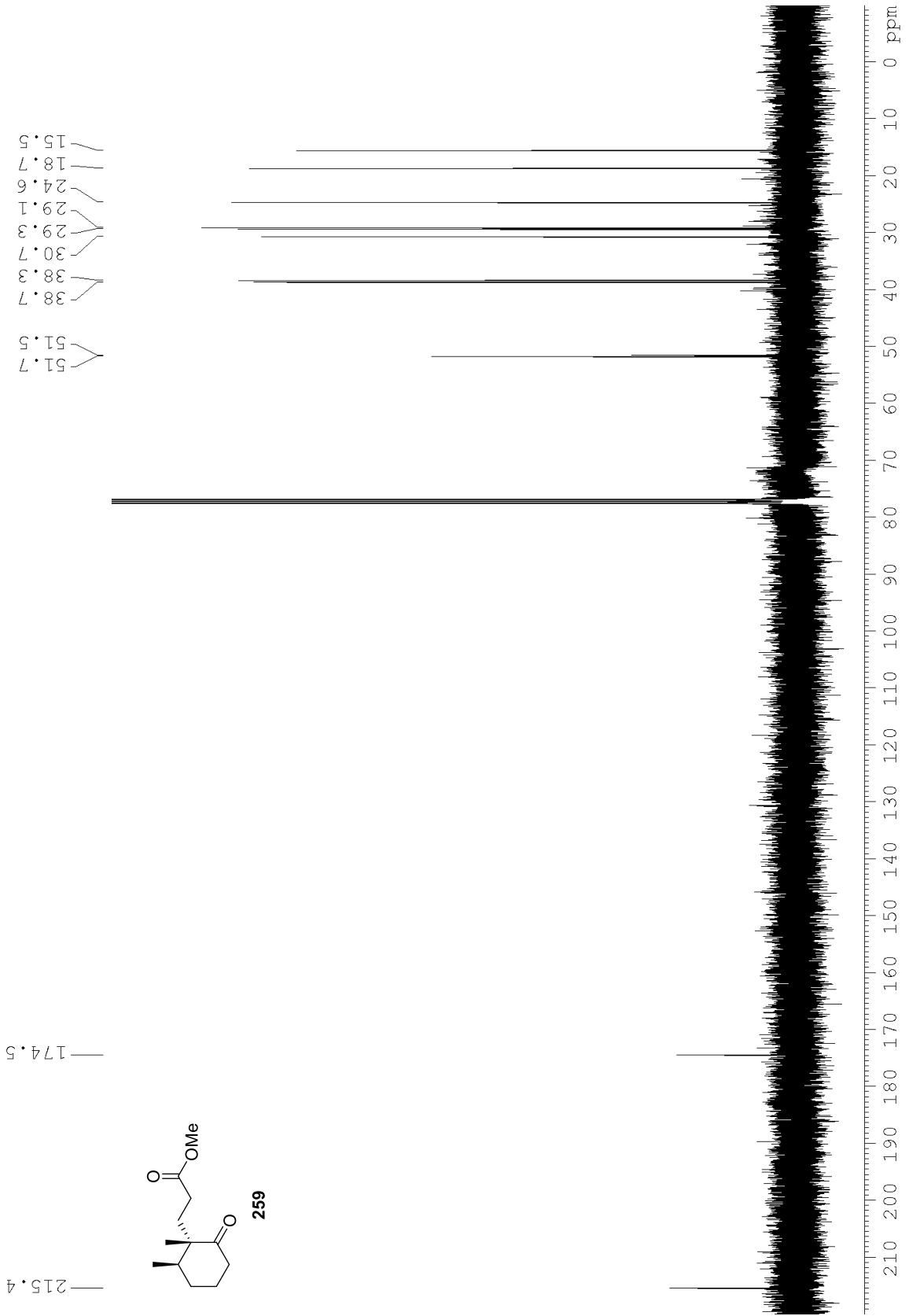


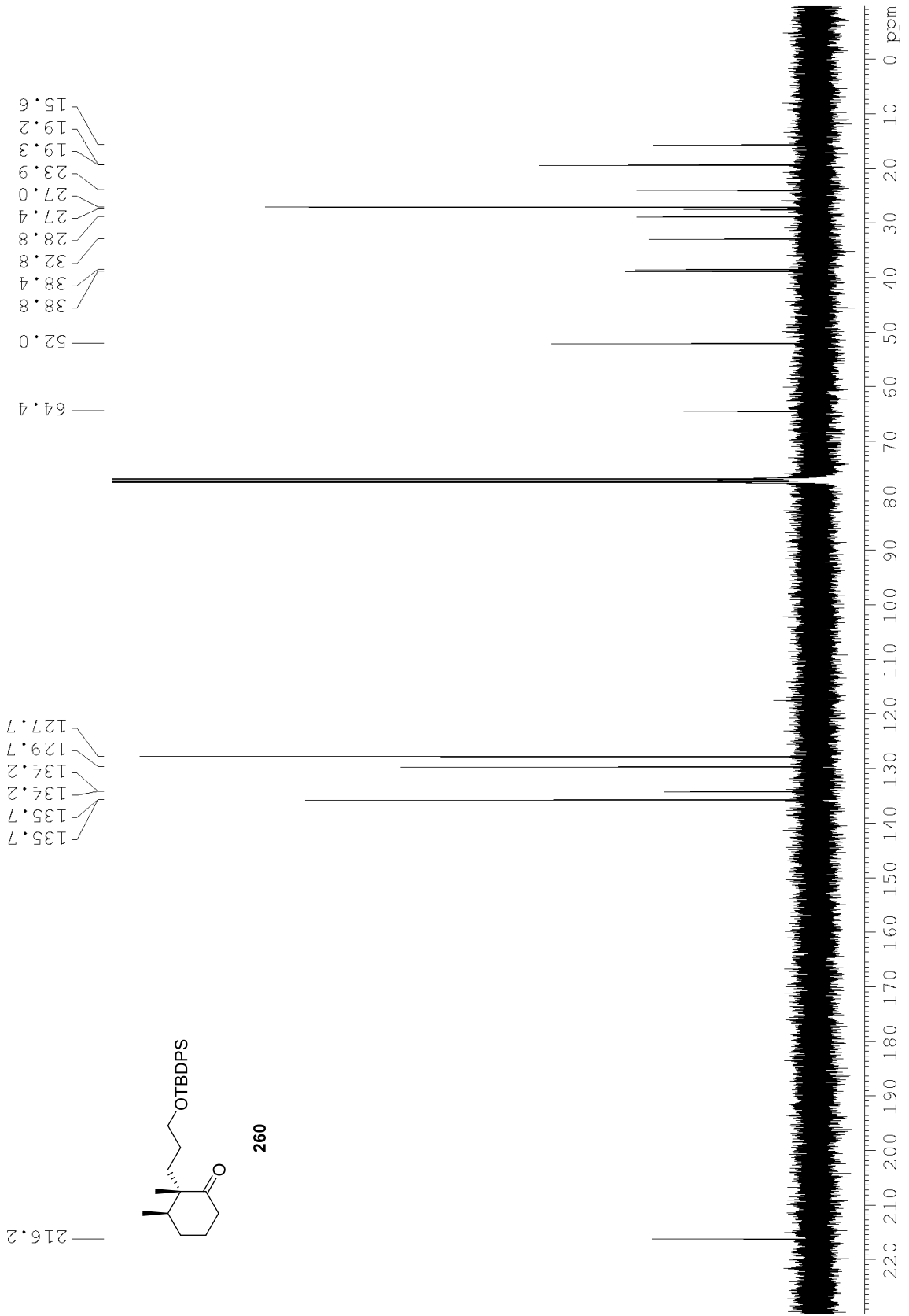


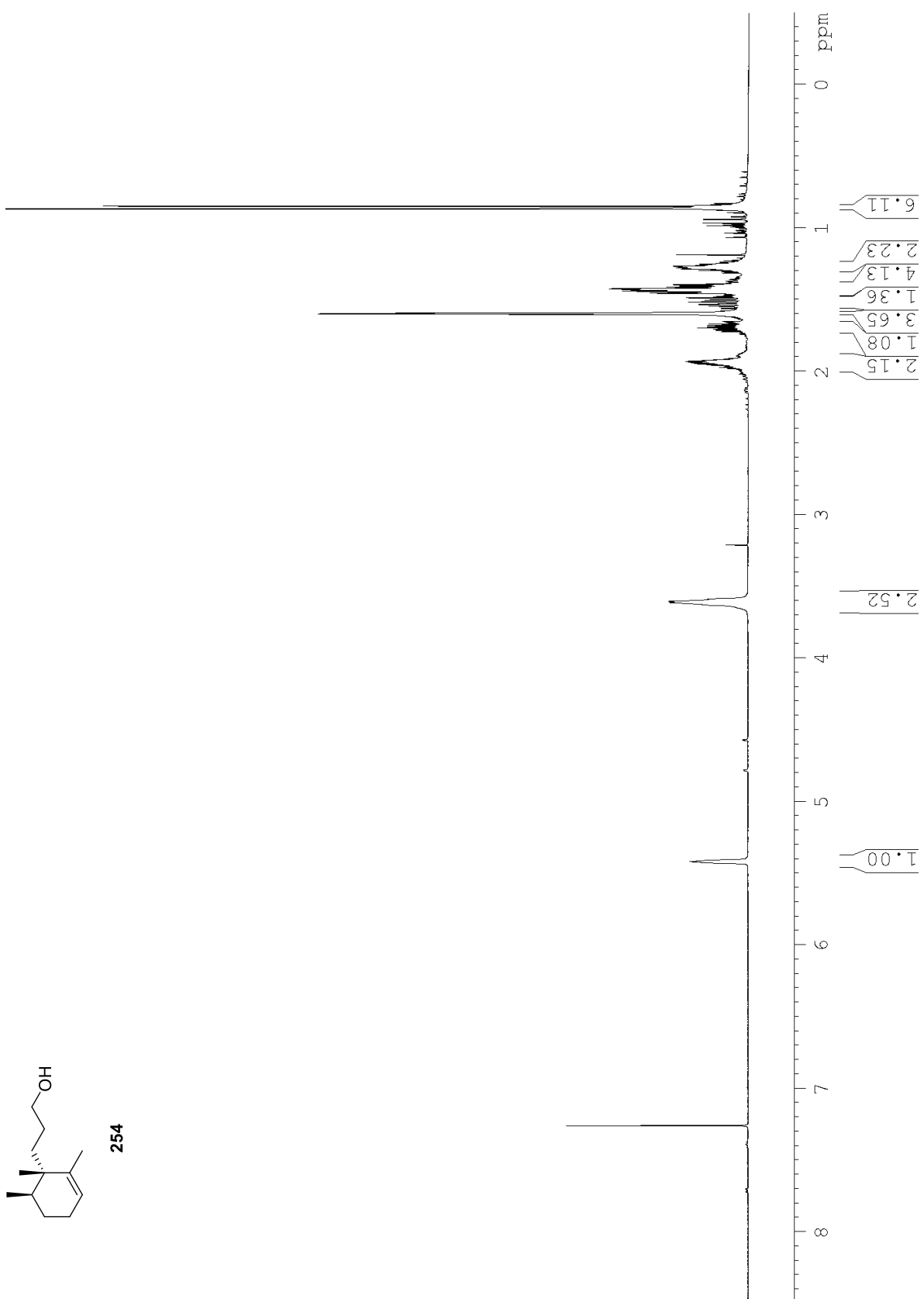


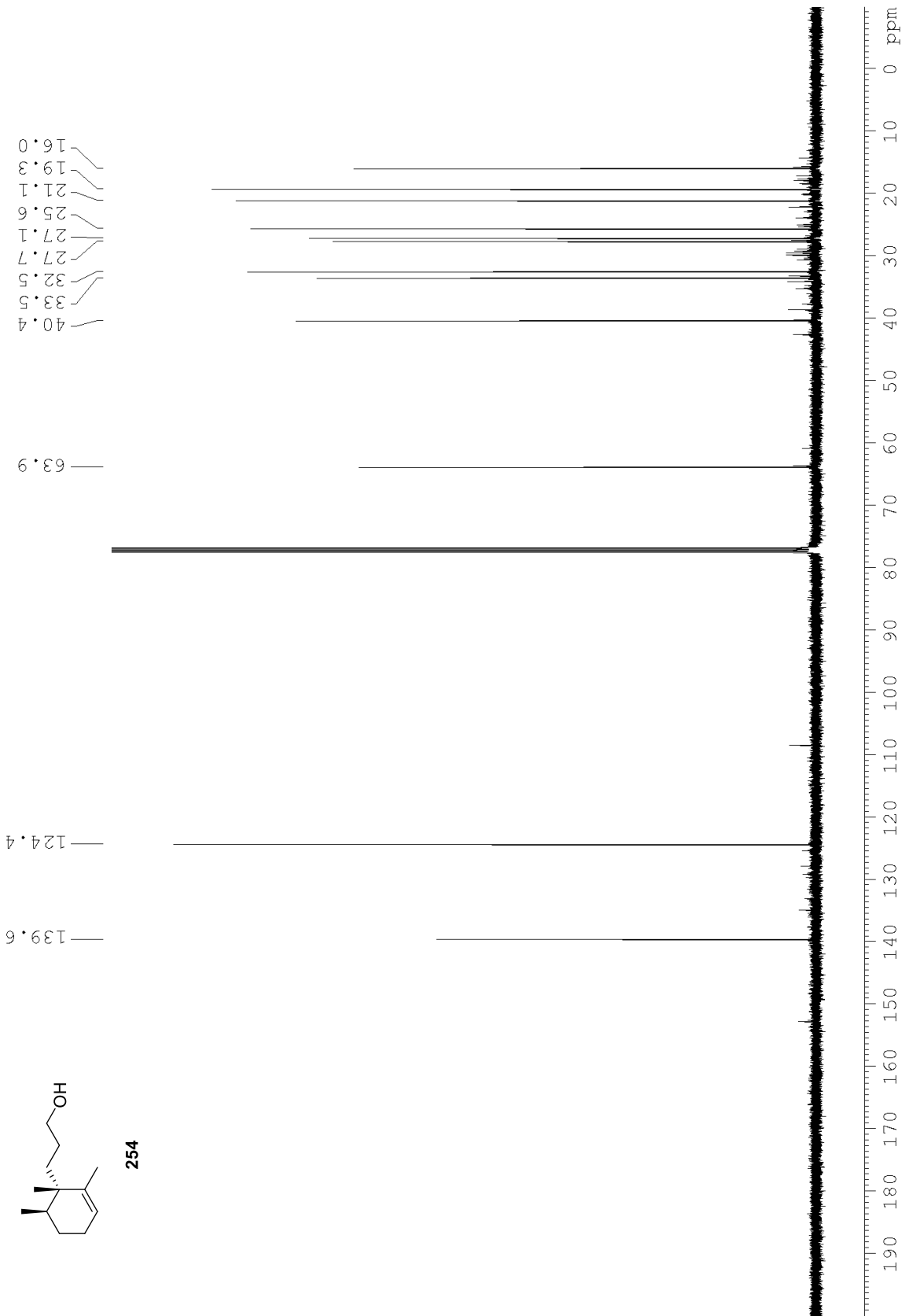


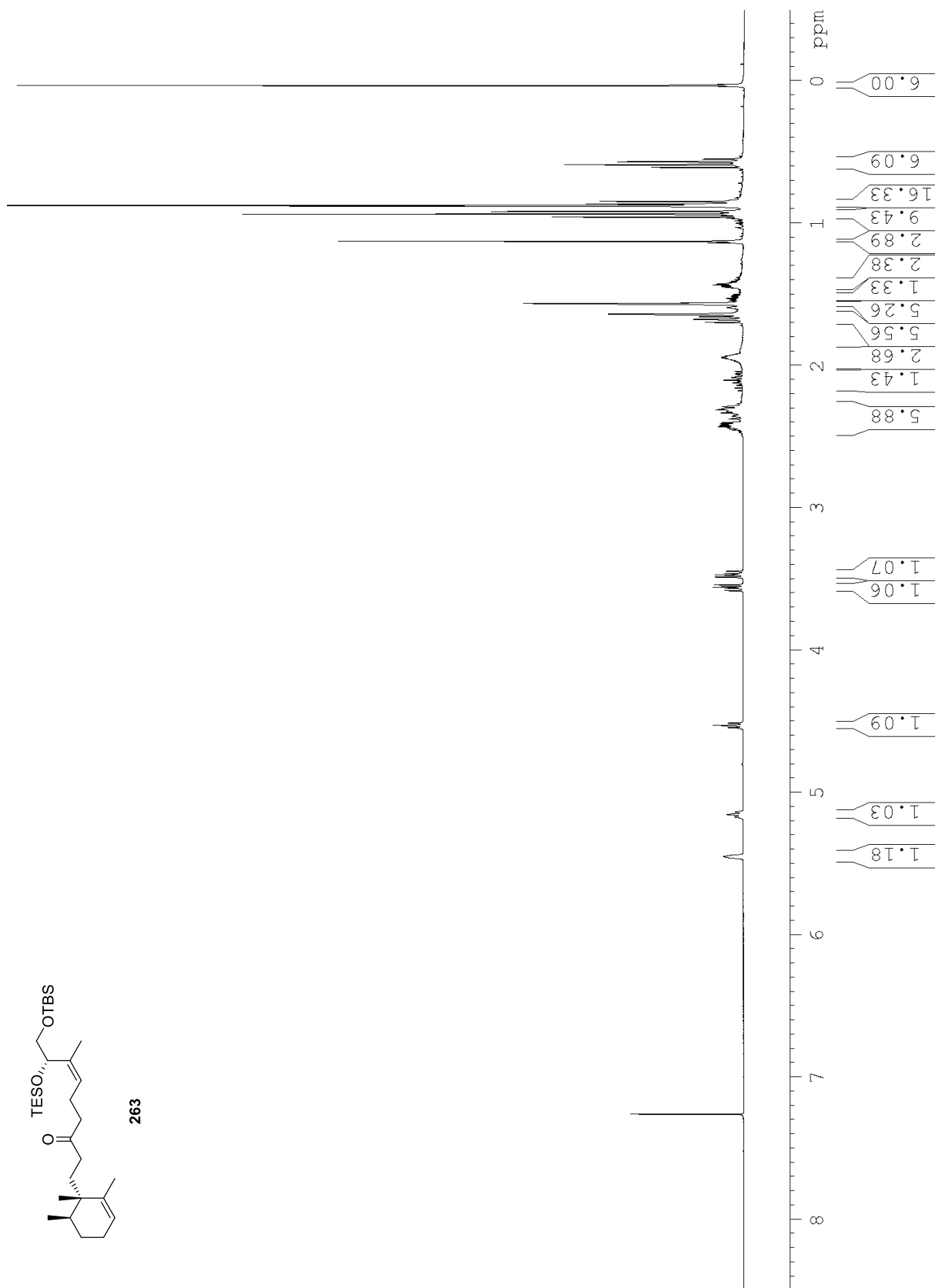
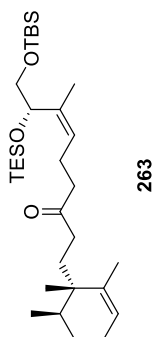


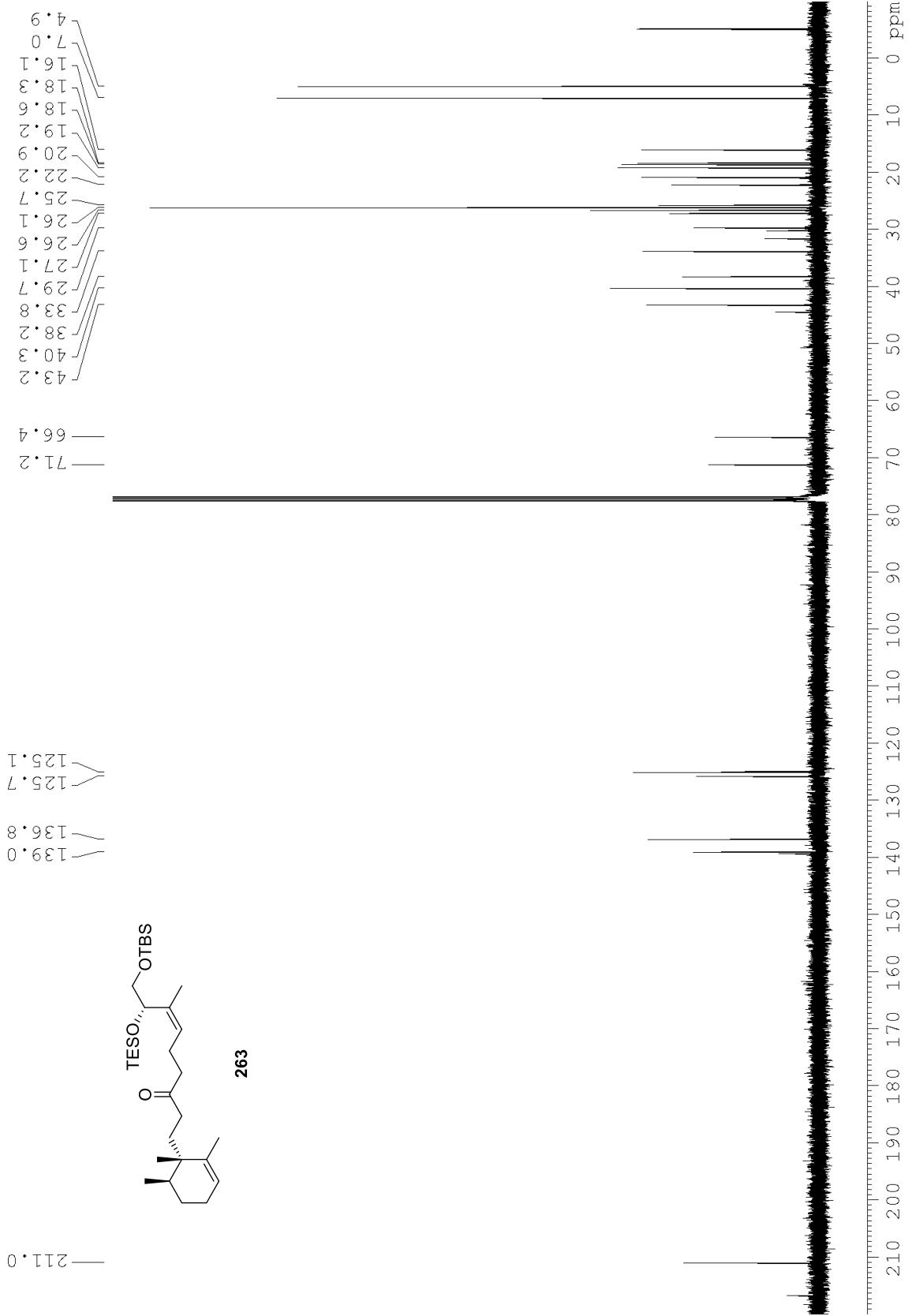


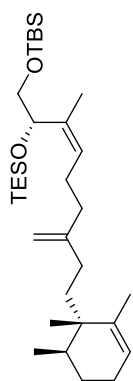




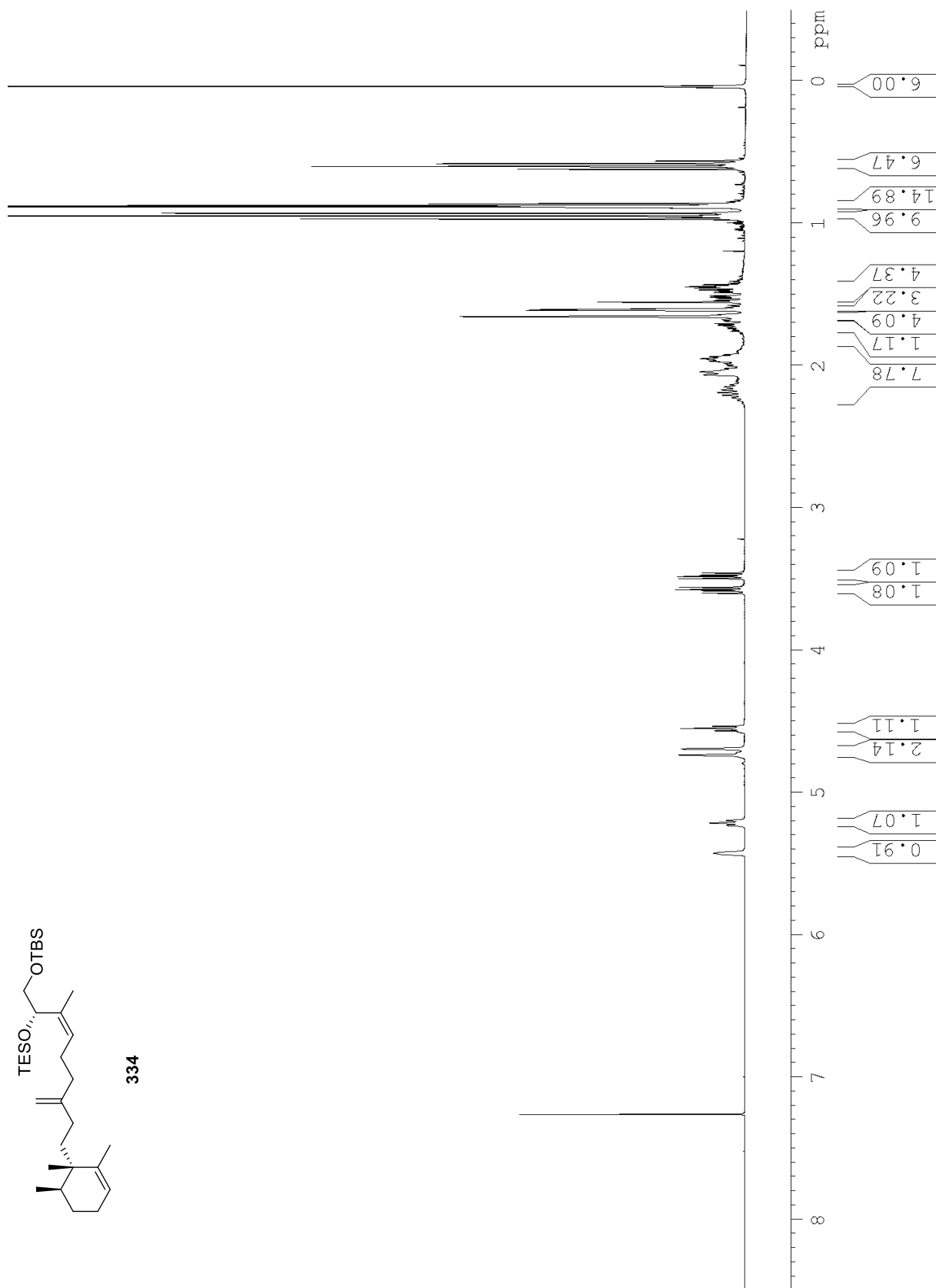


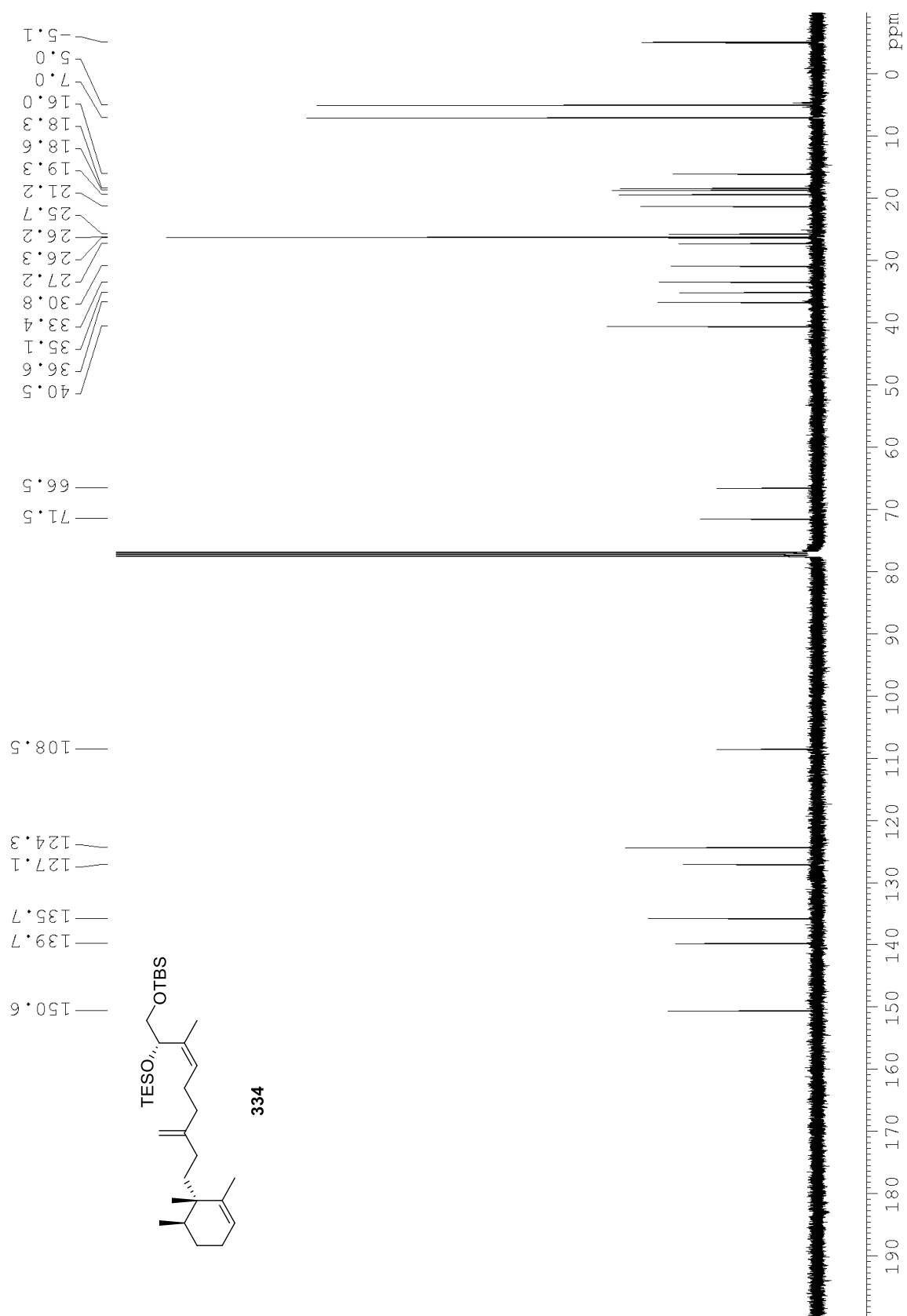


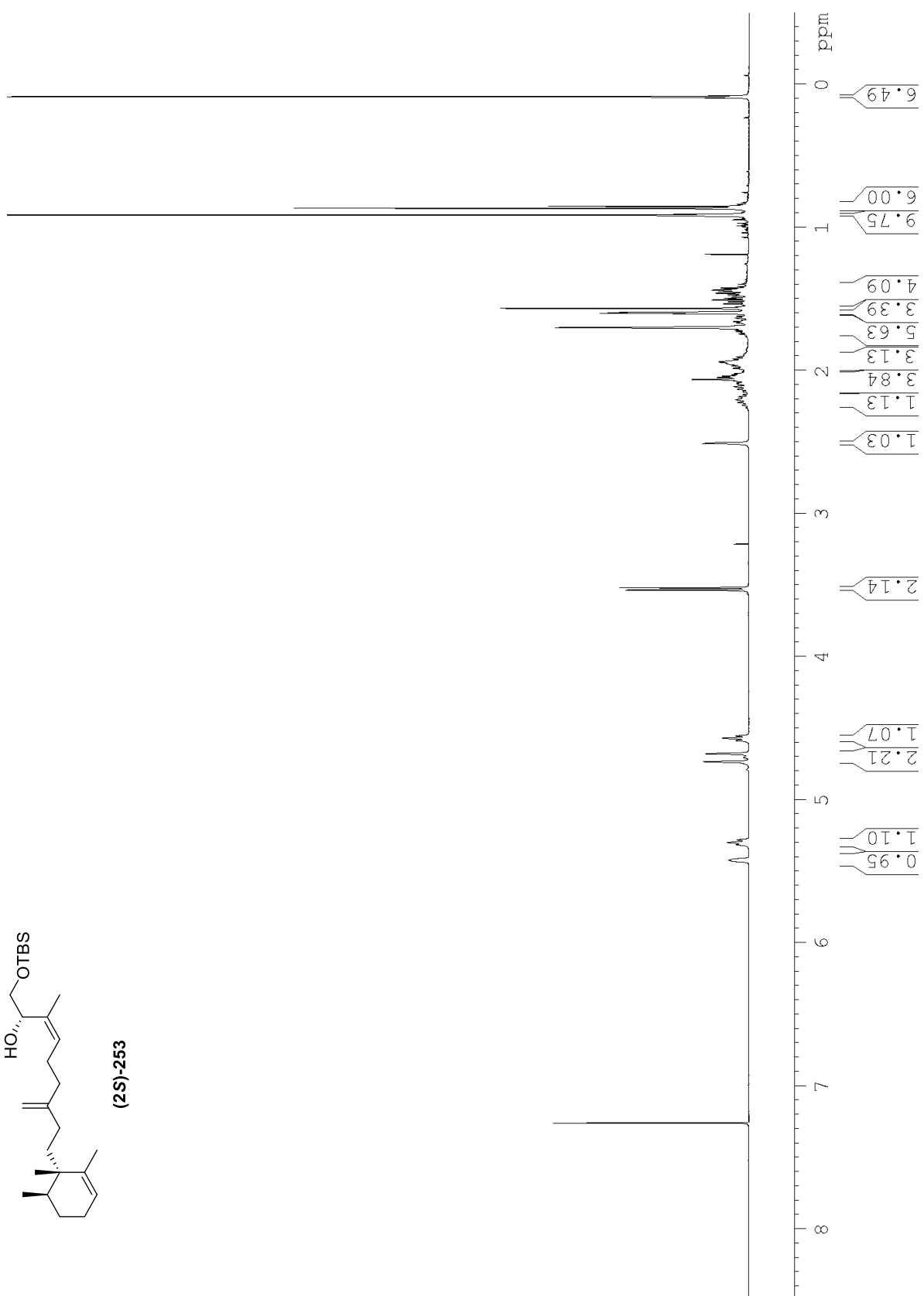
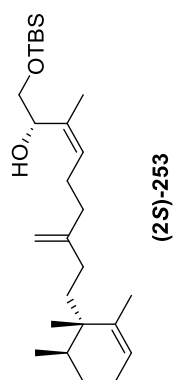


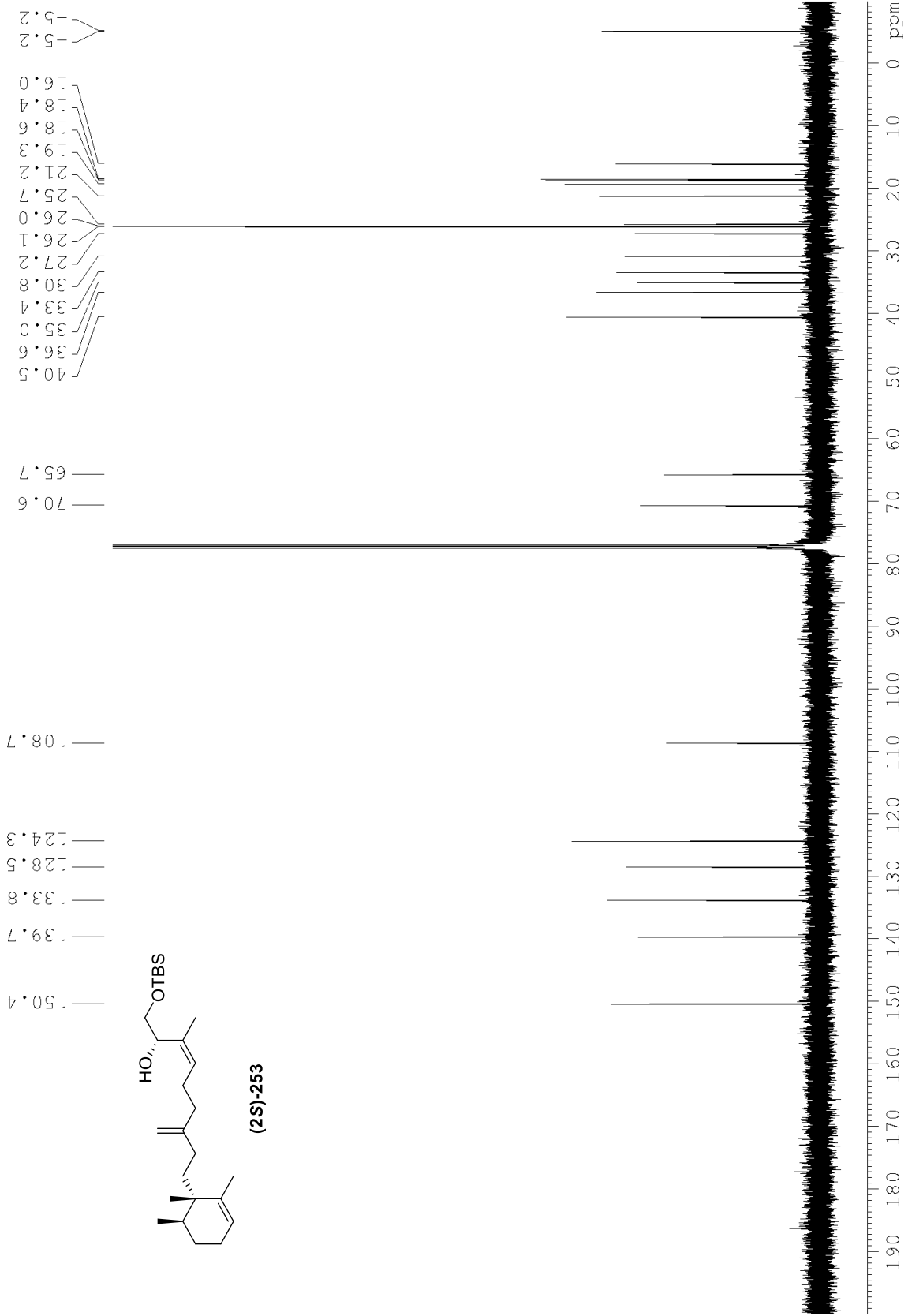


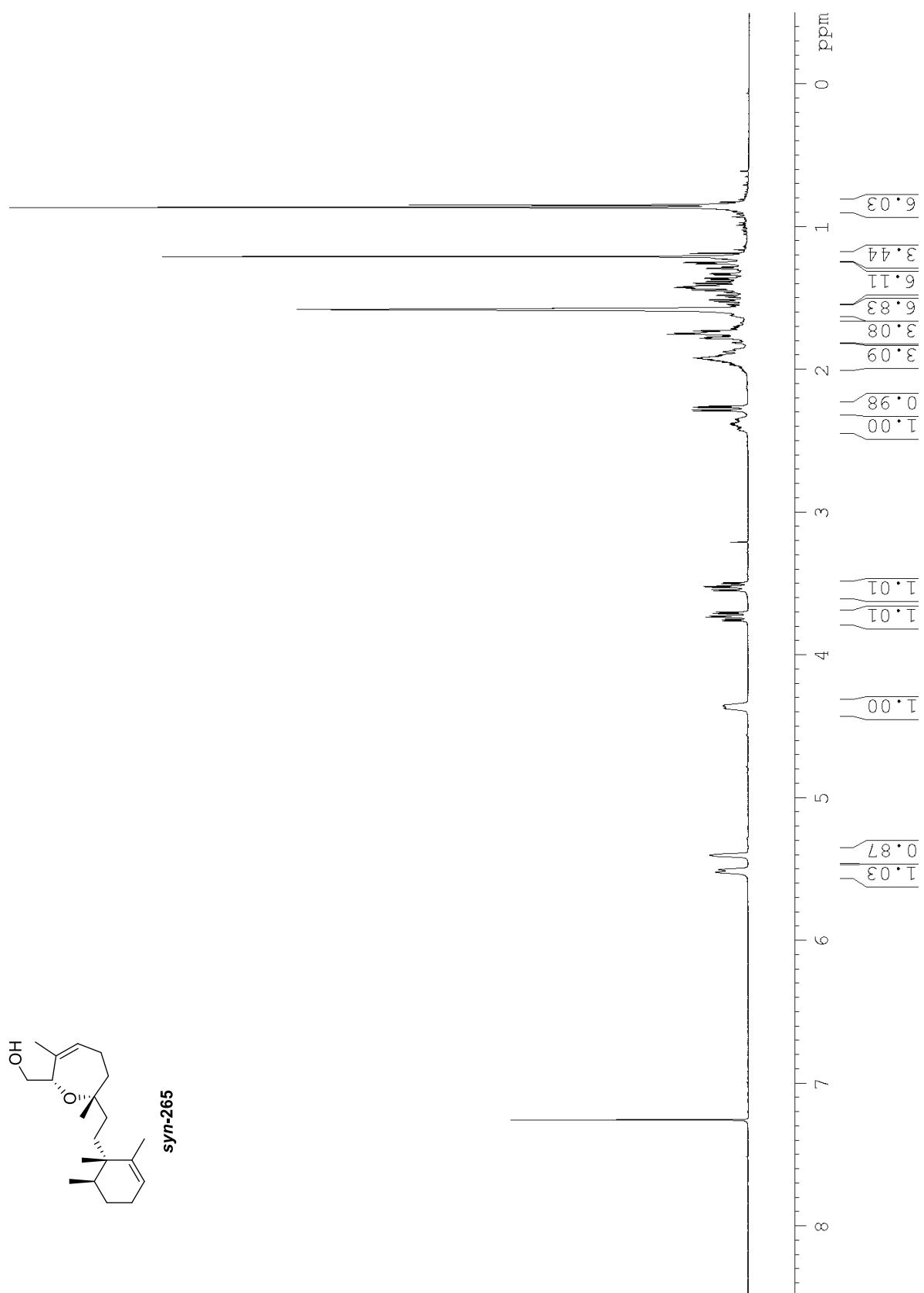
334

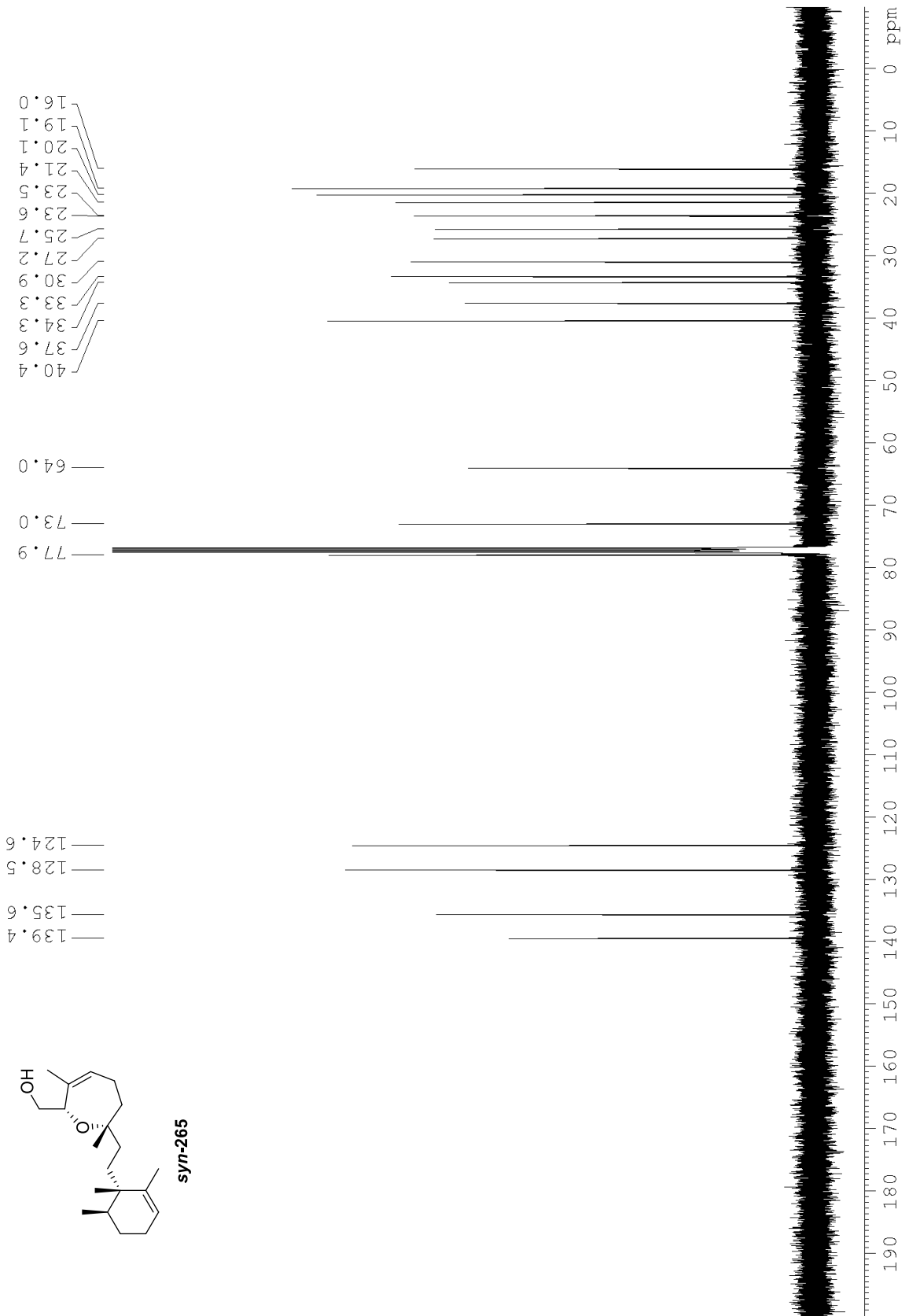


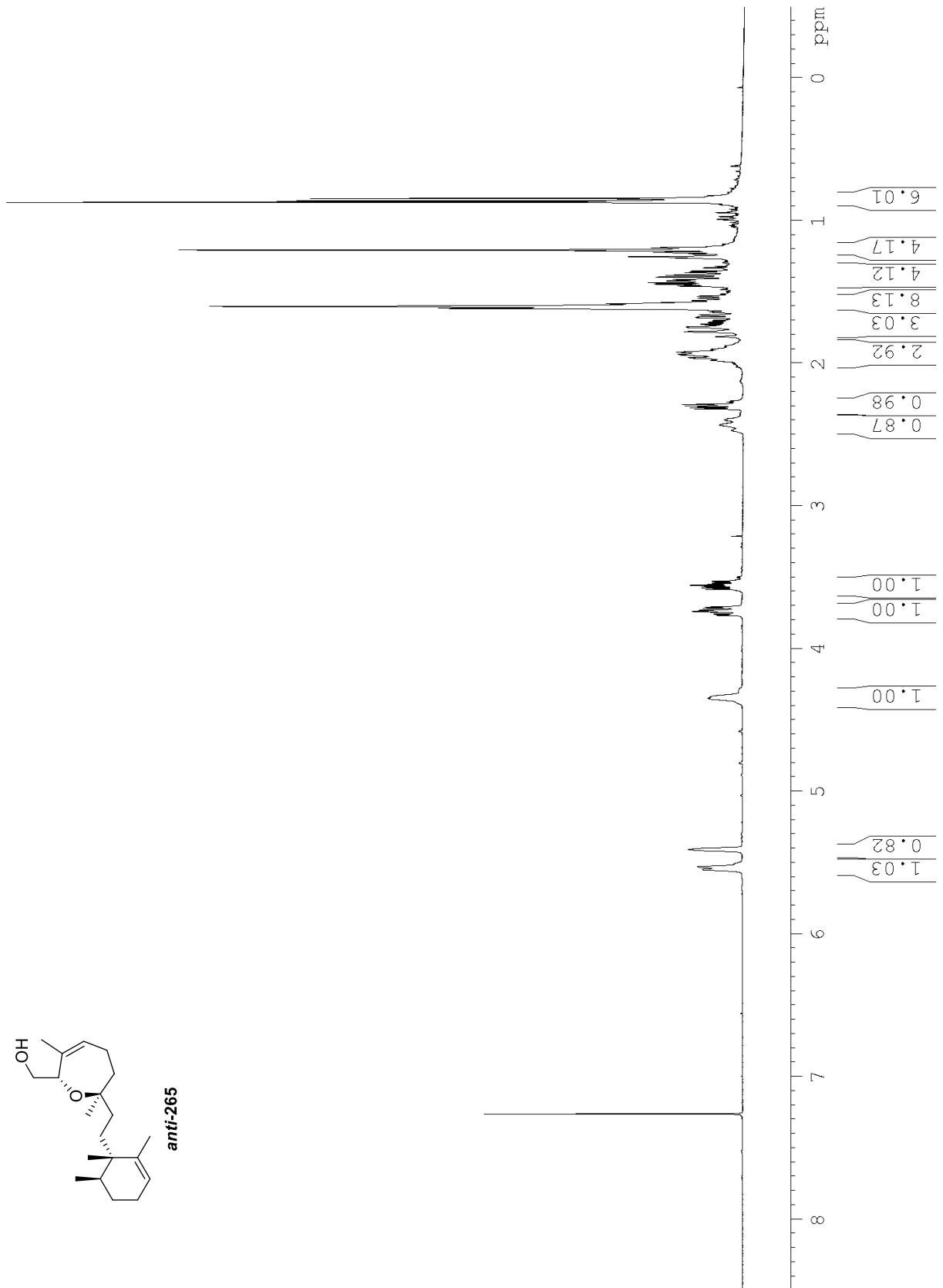


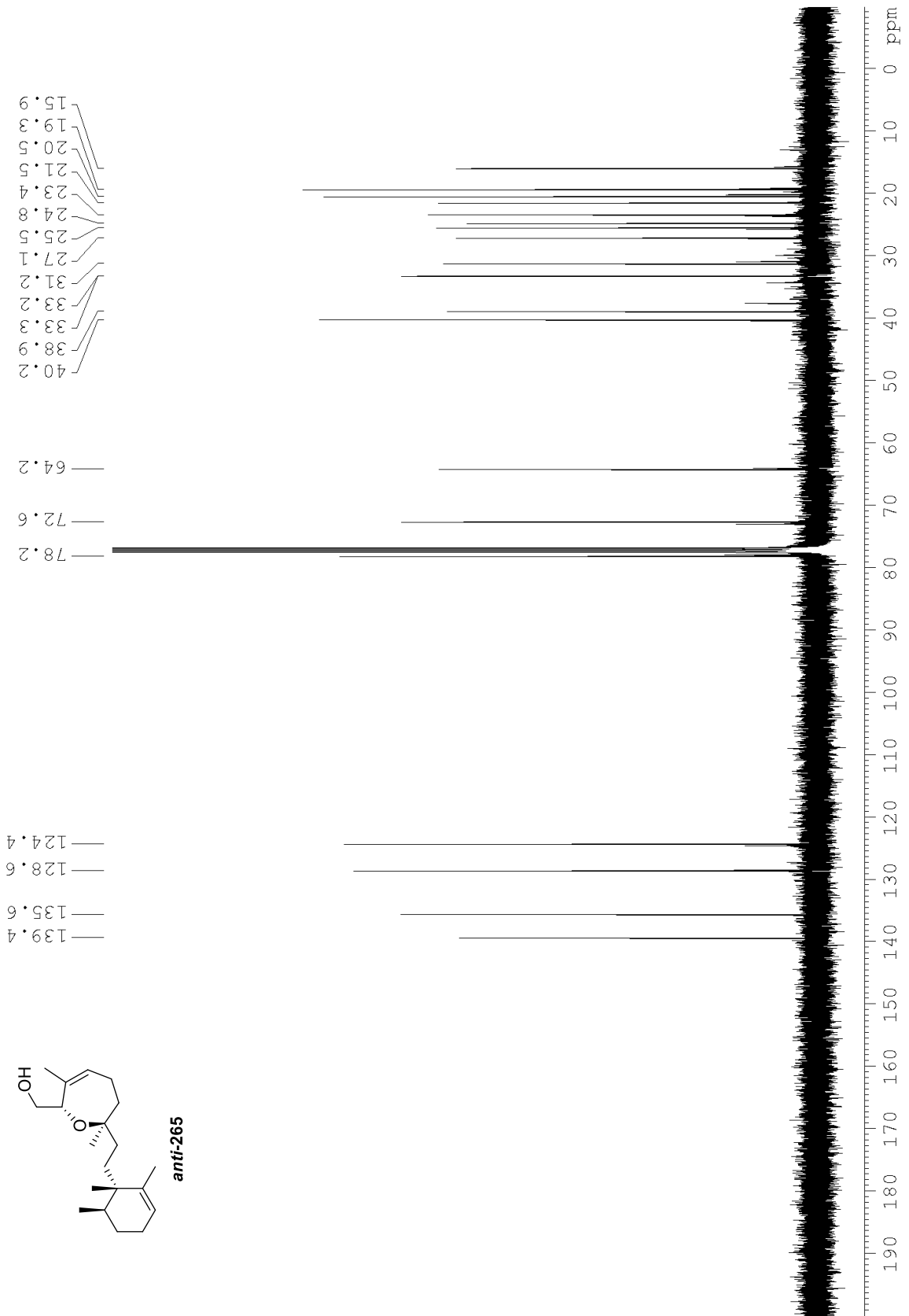


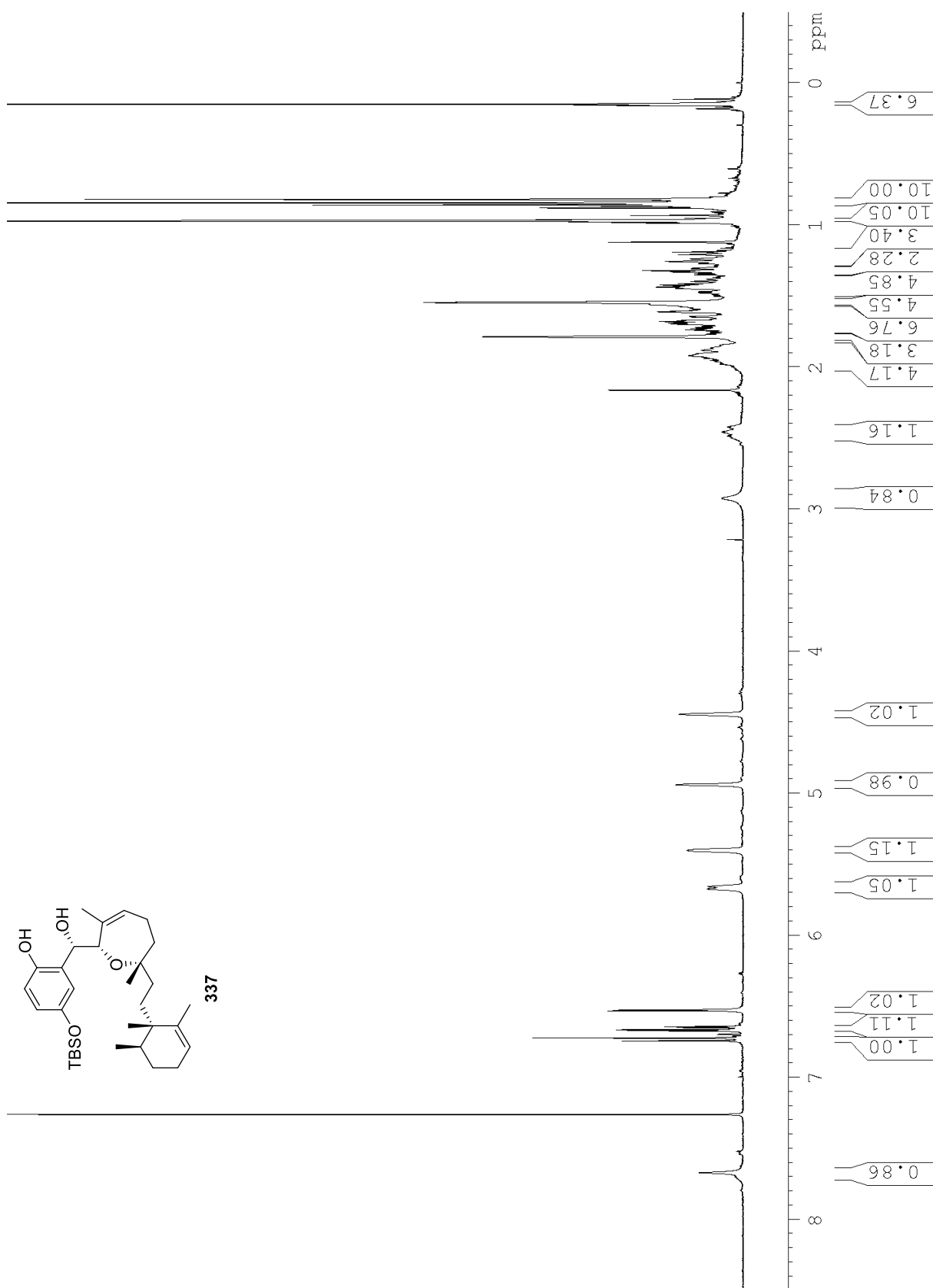


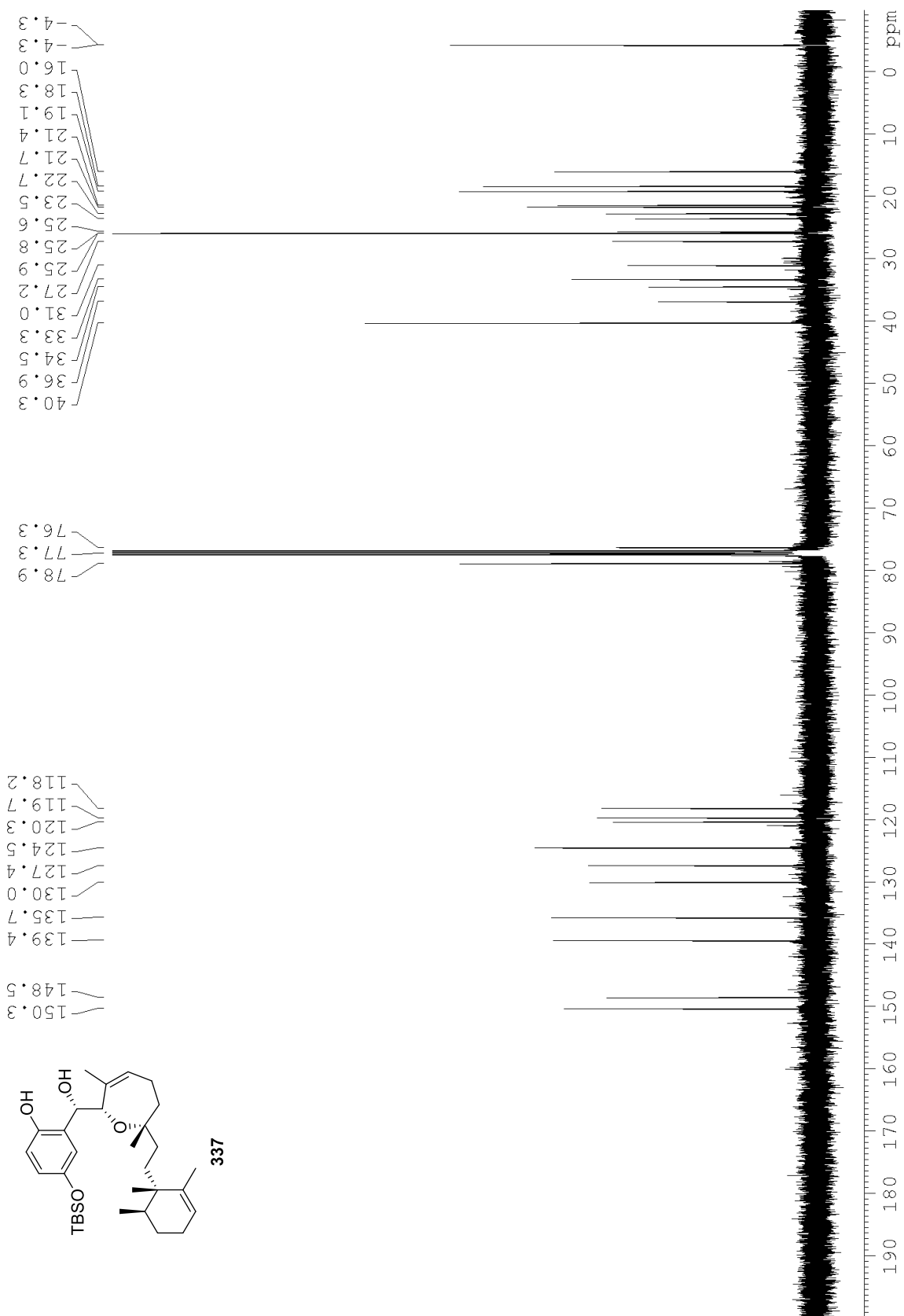


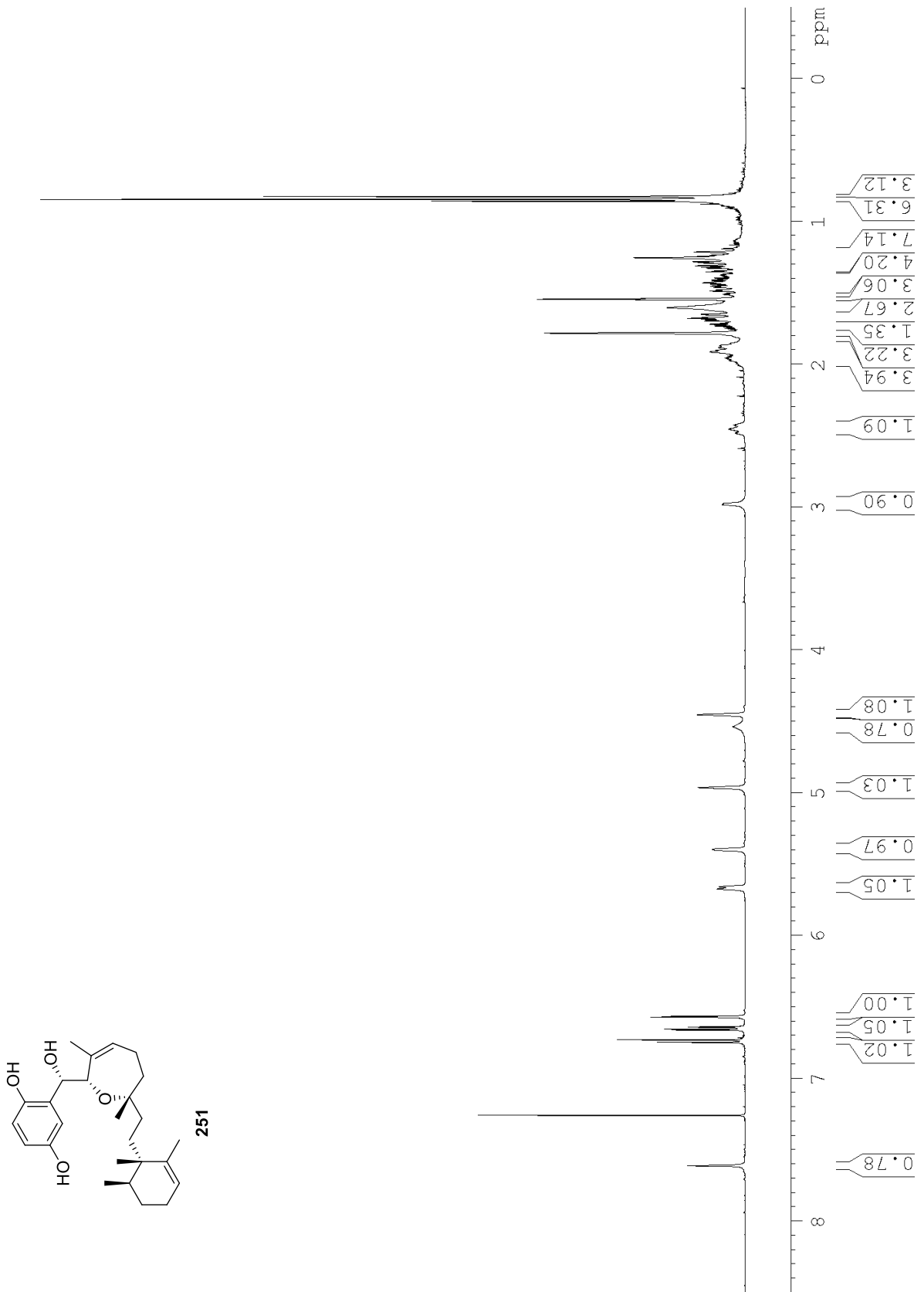


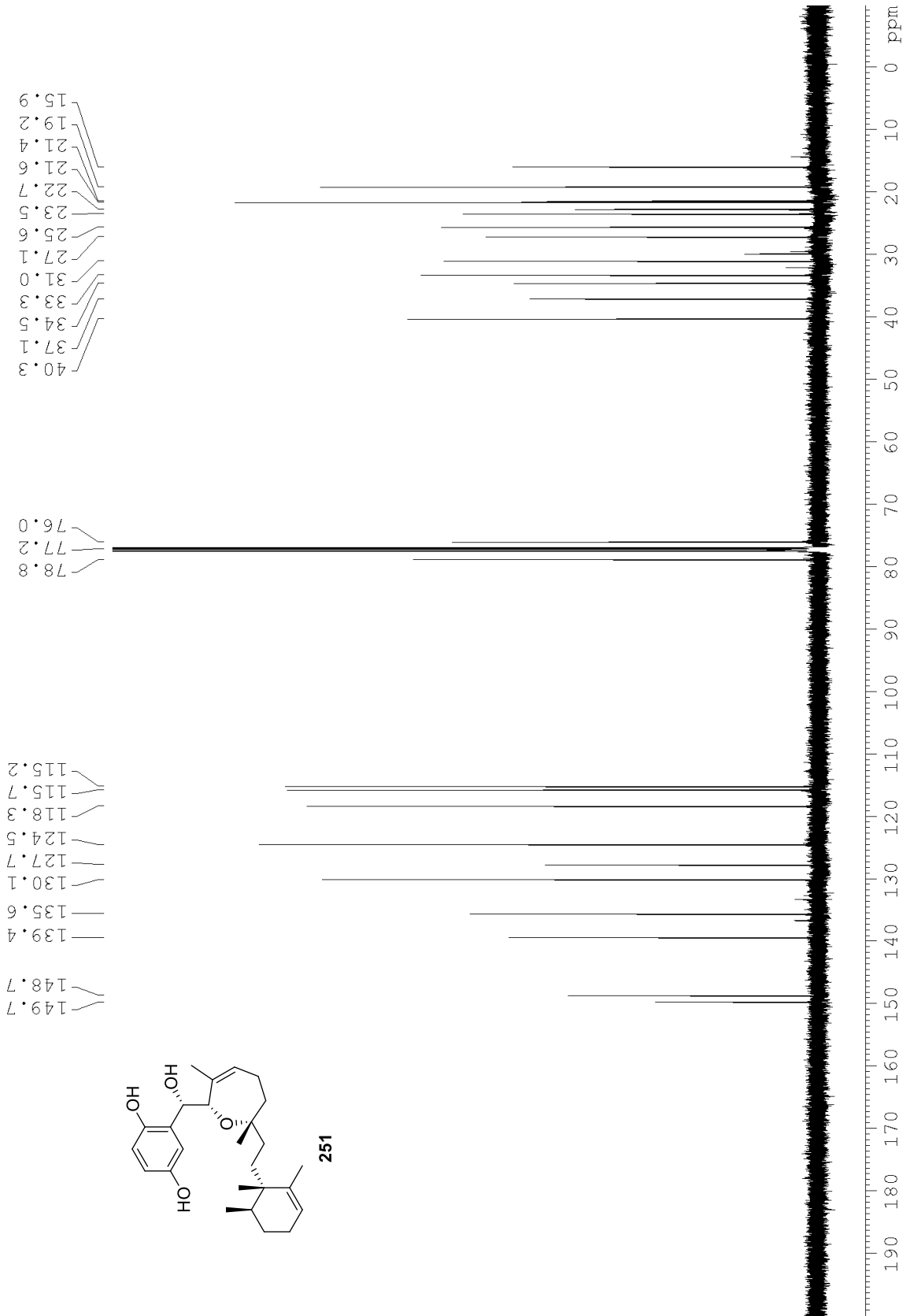


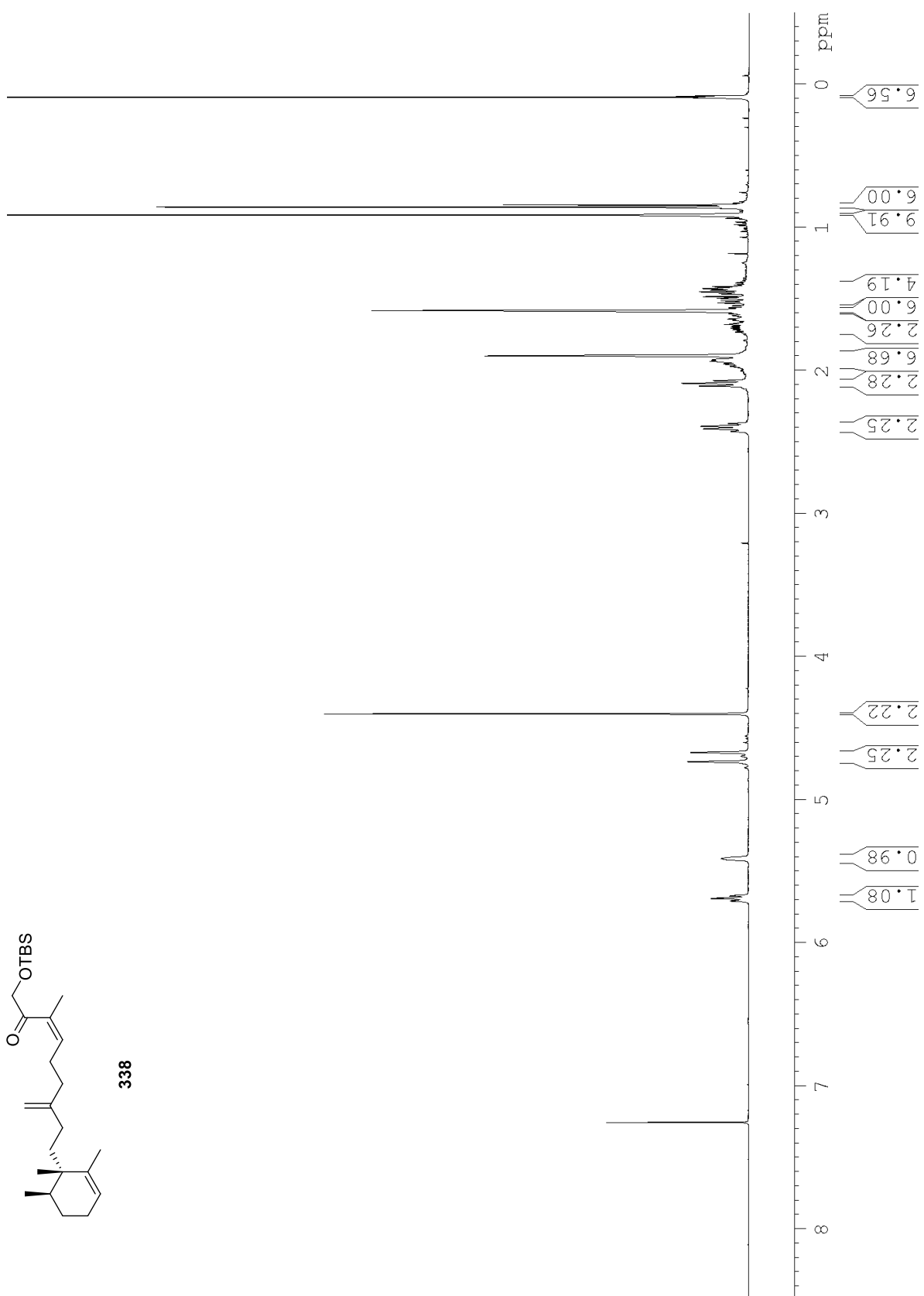


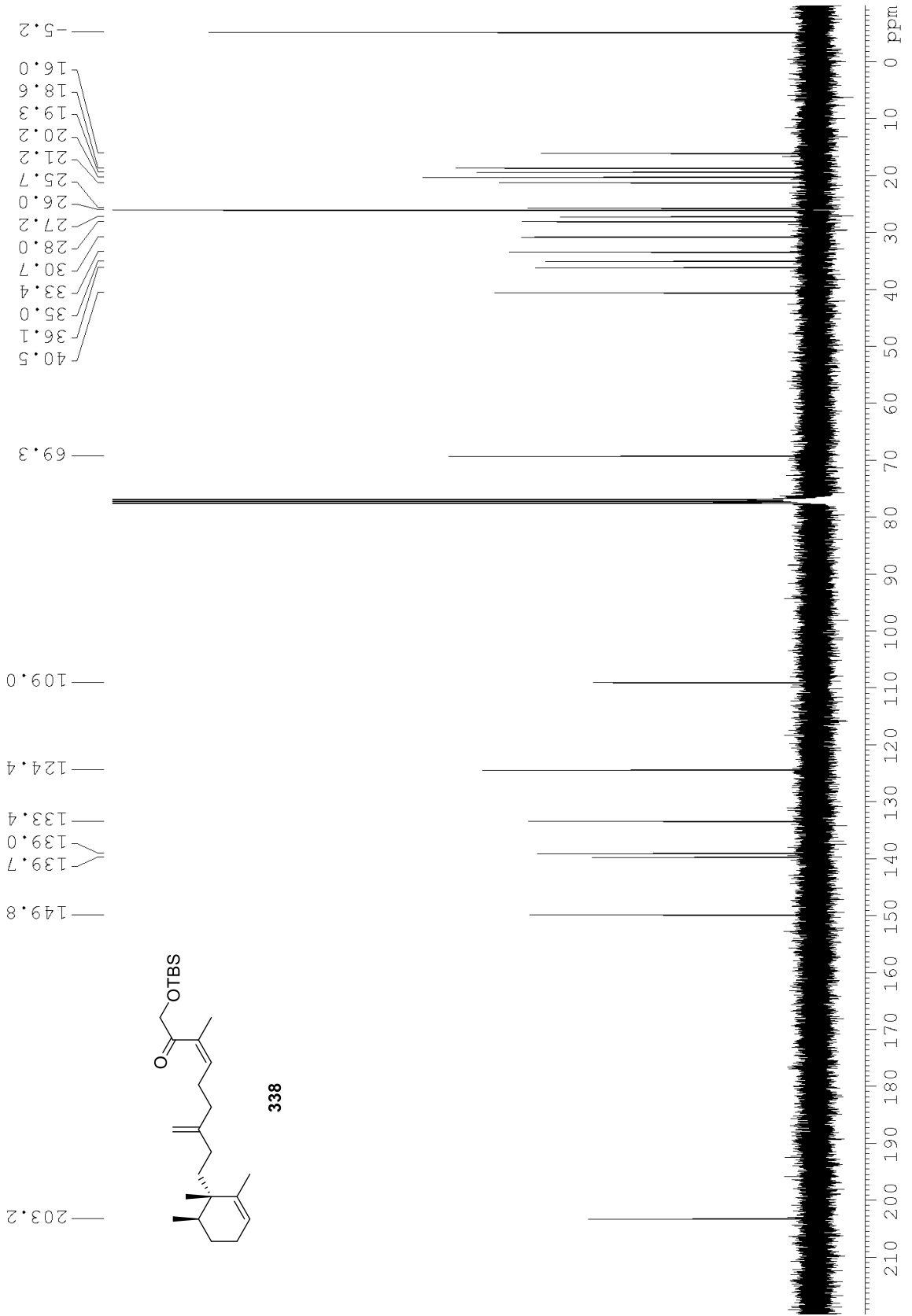


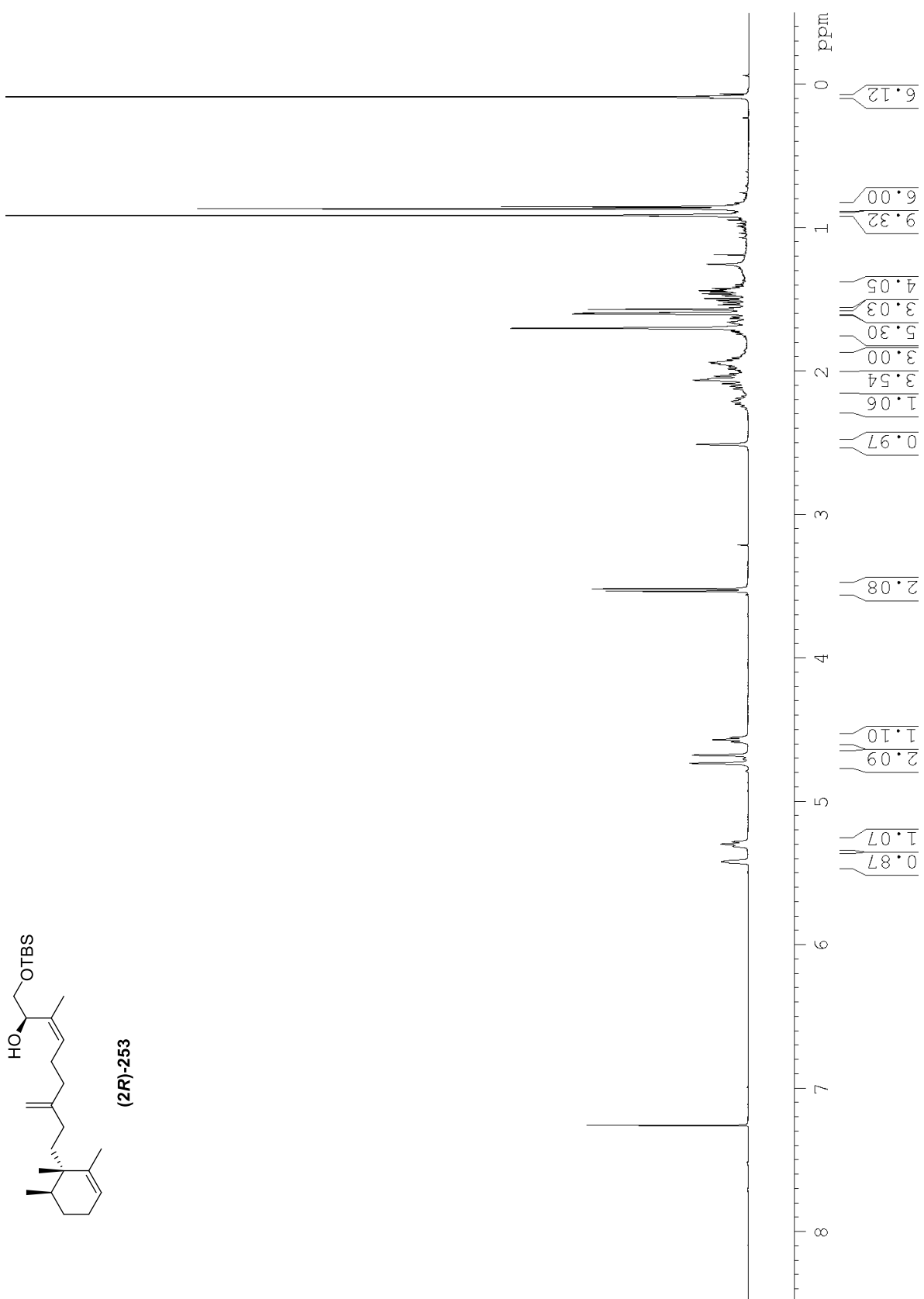


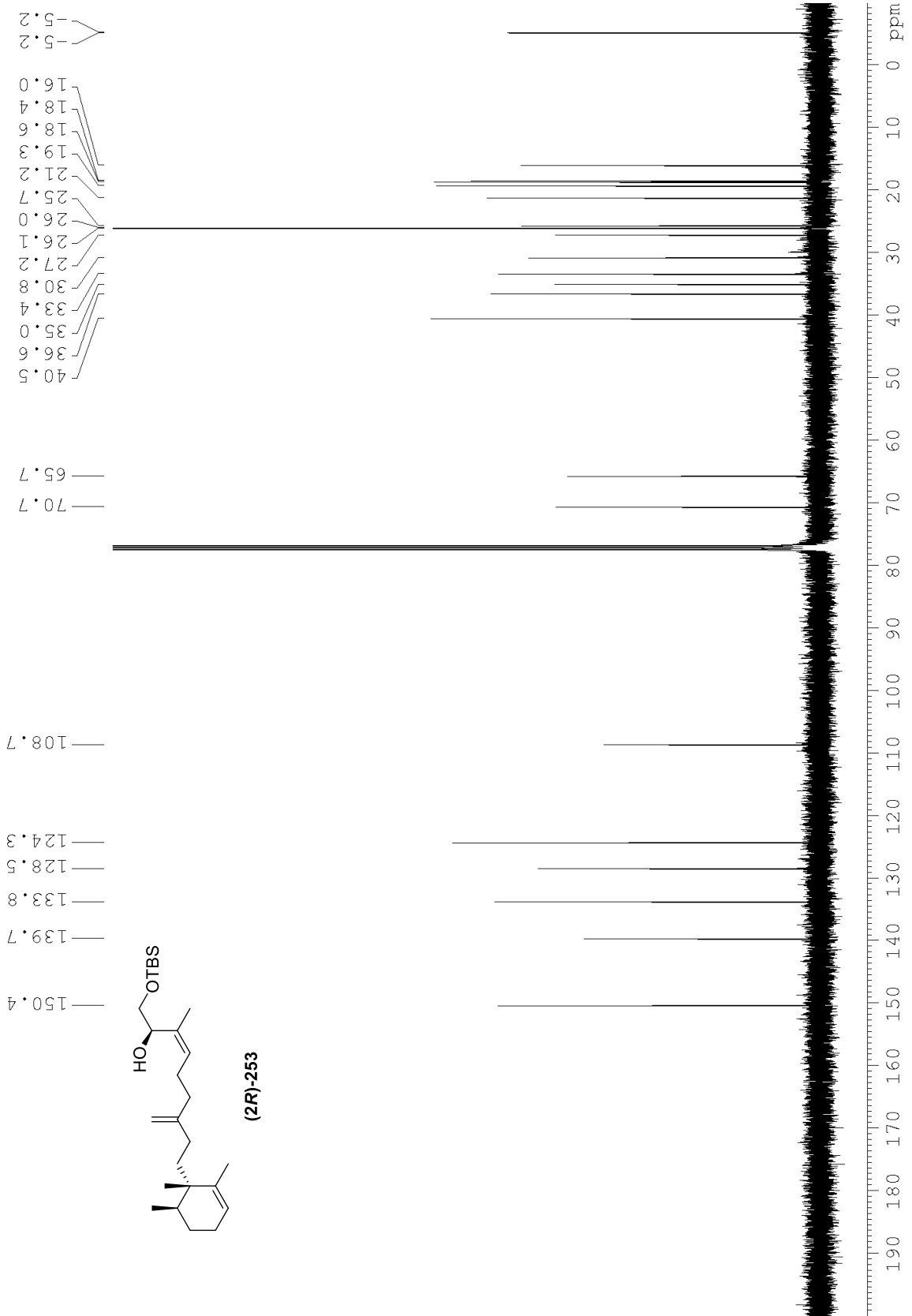


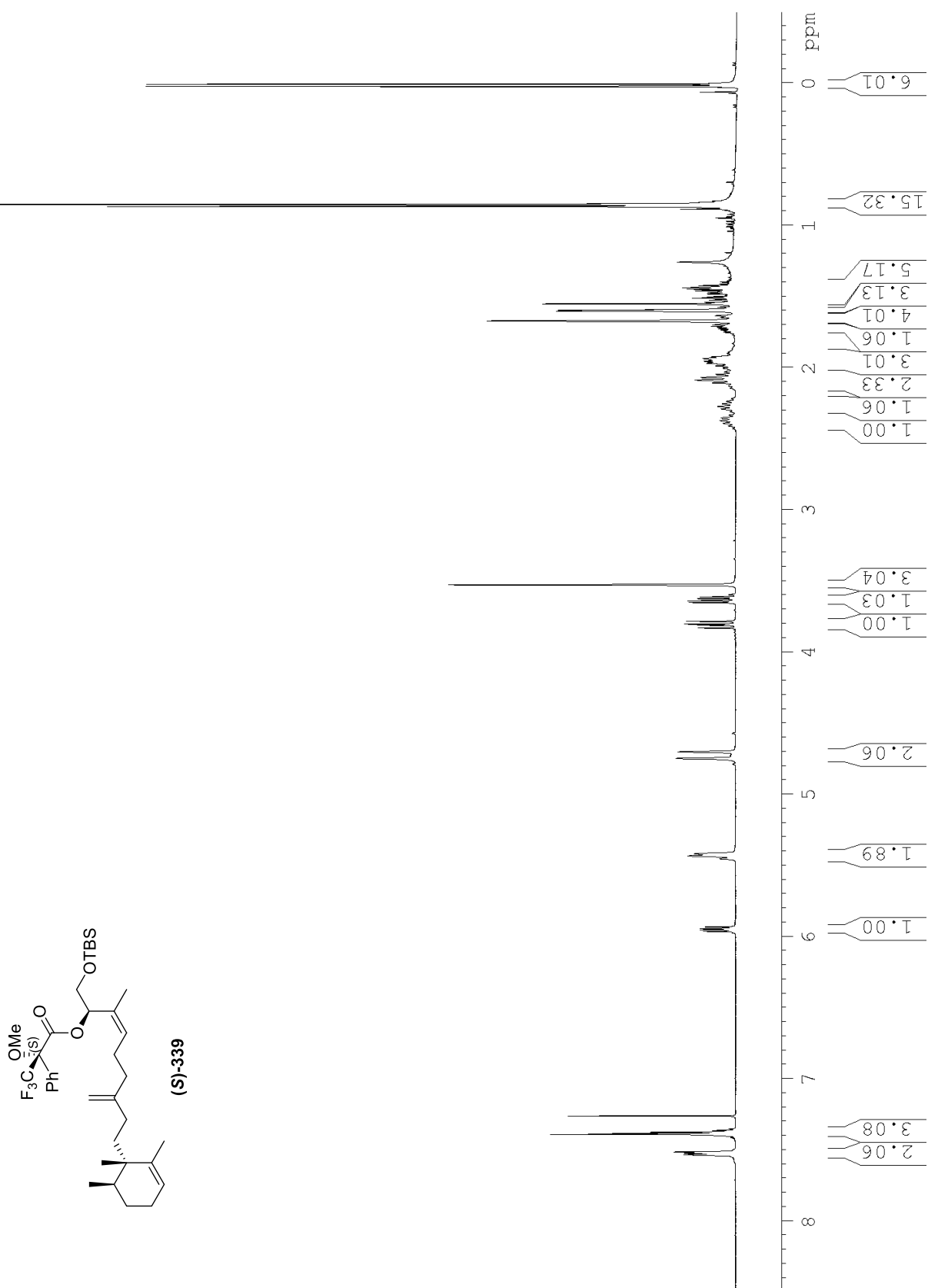


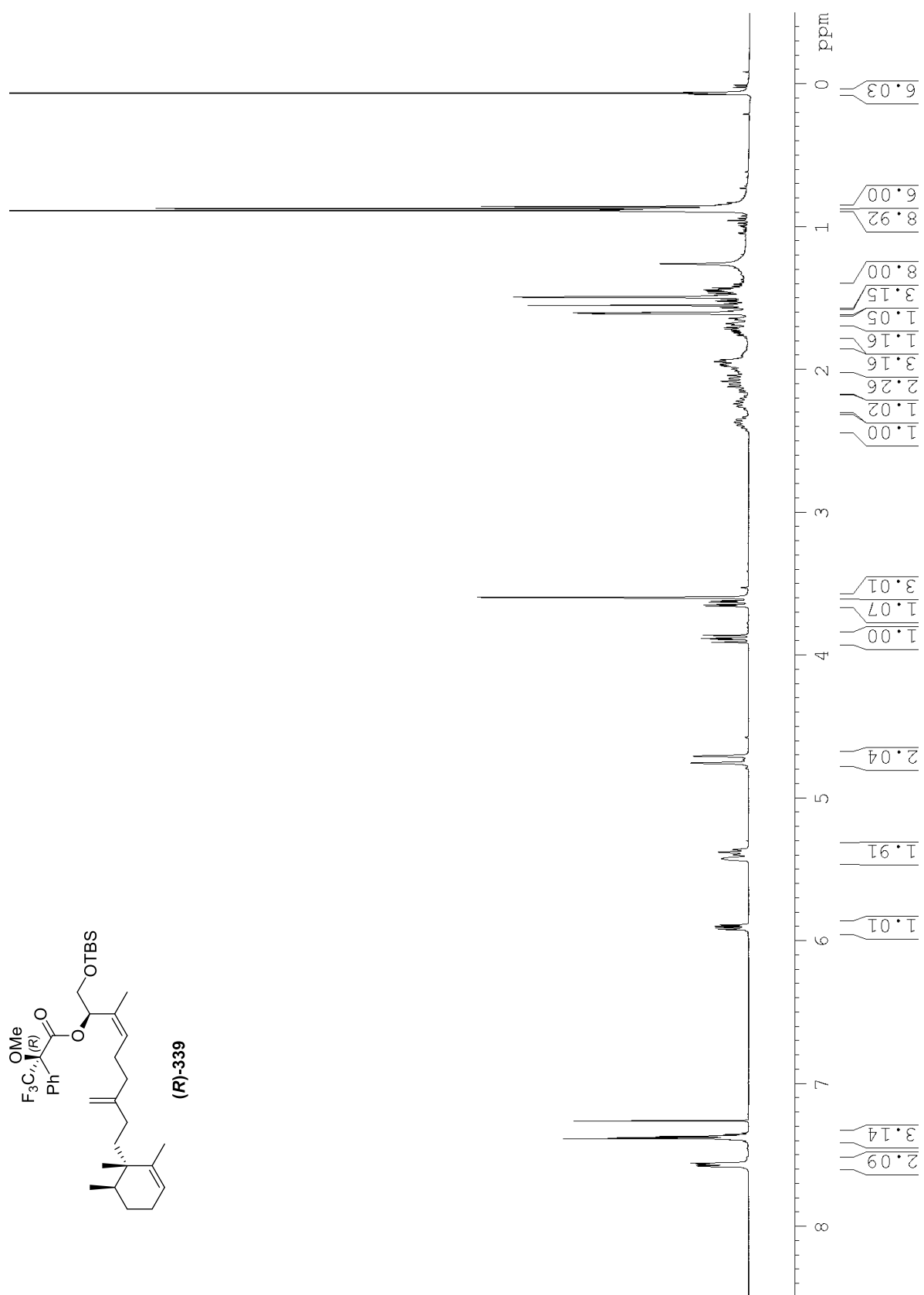


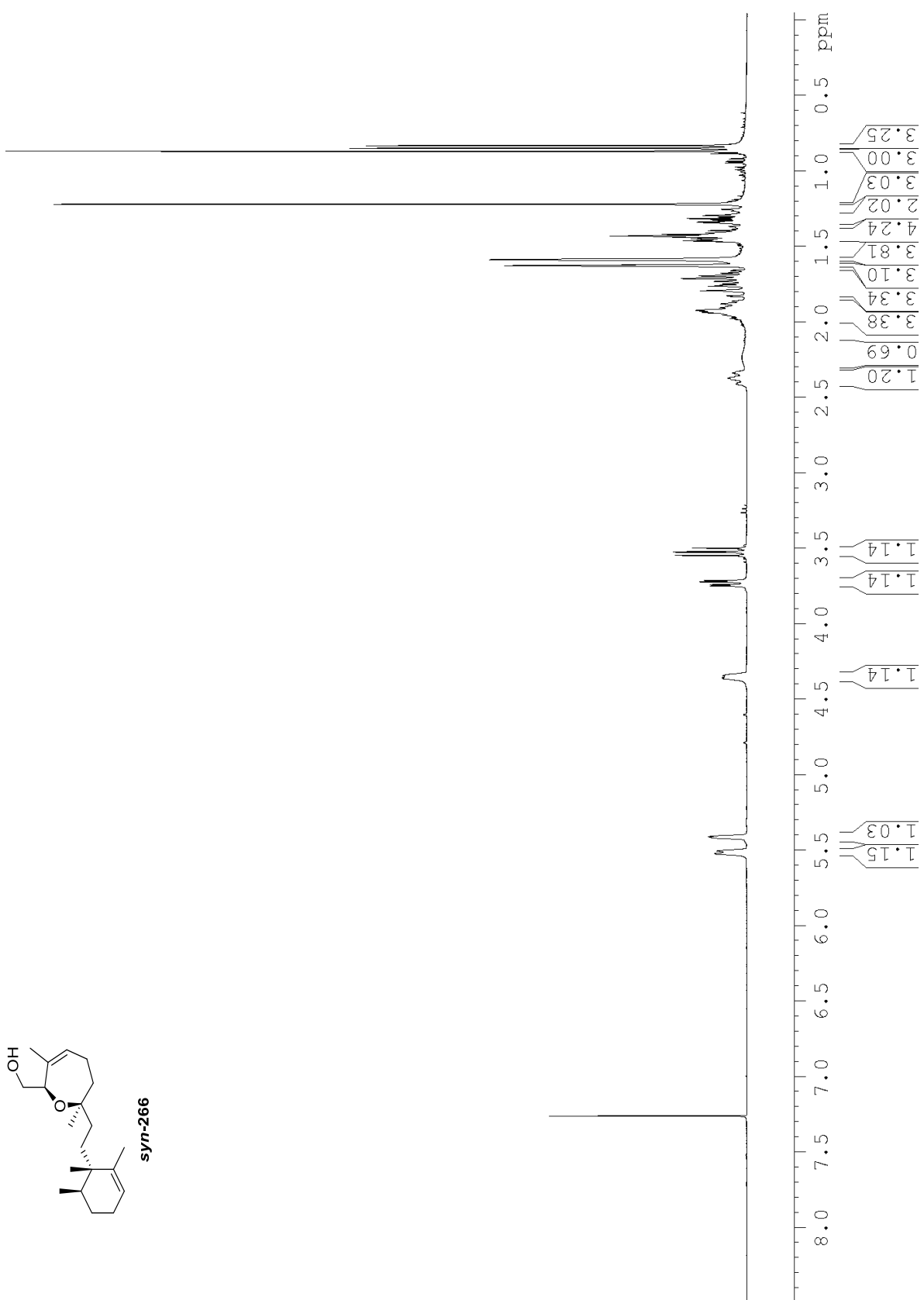


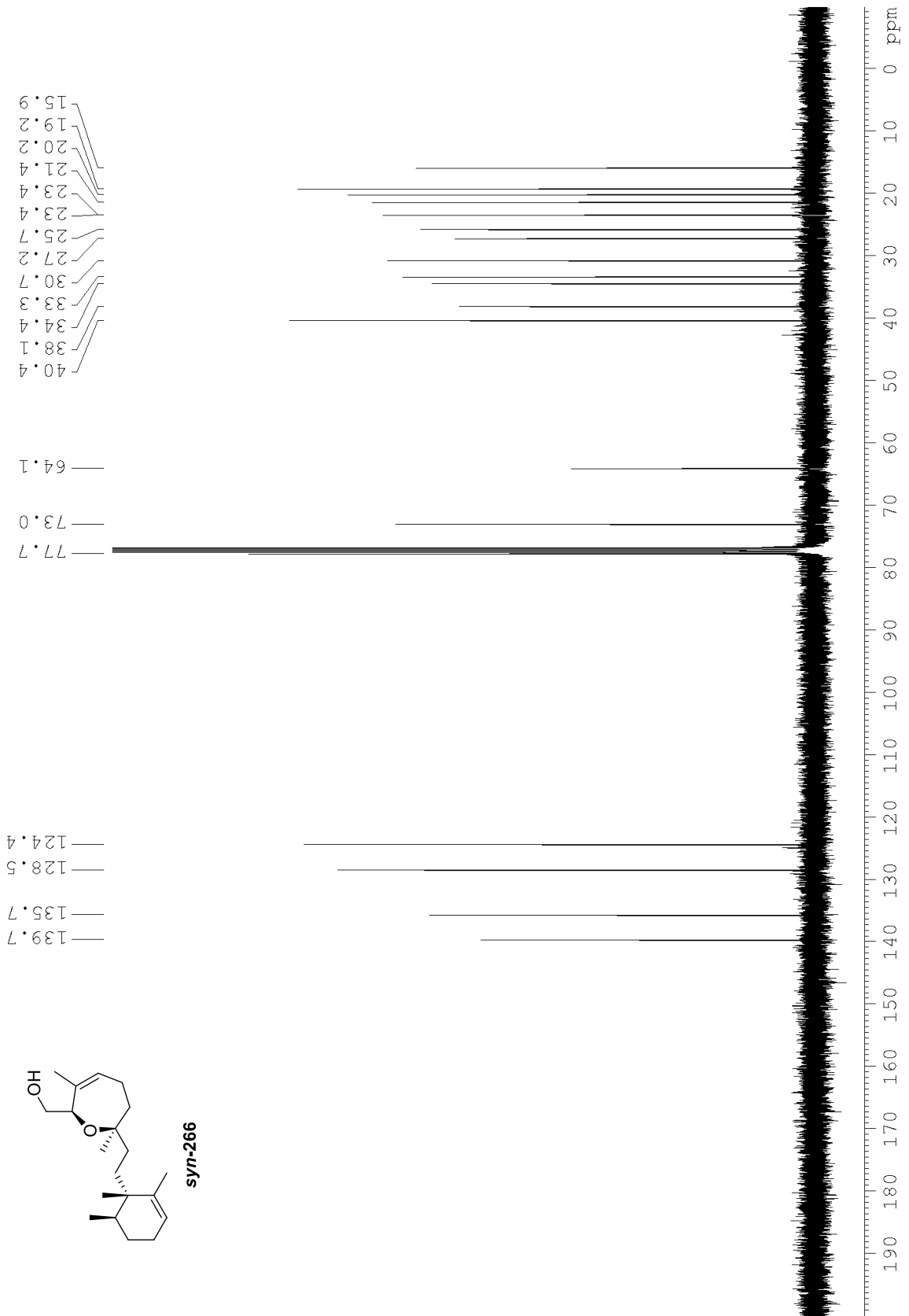


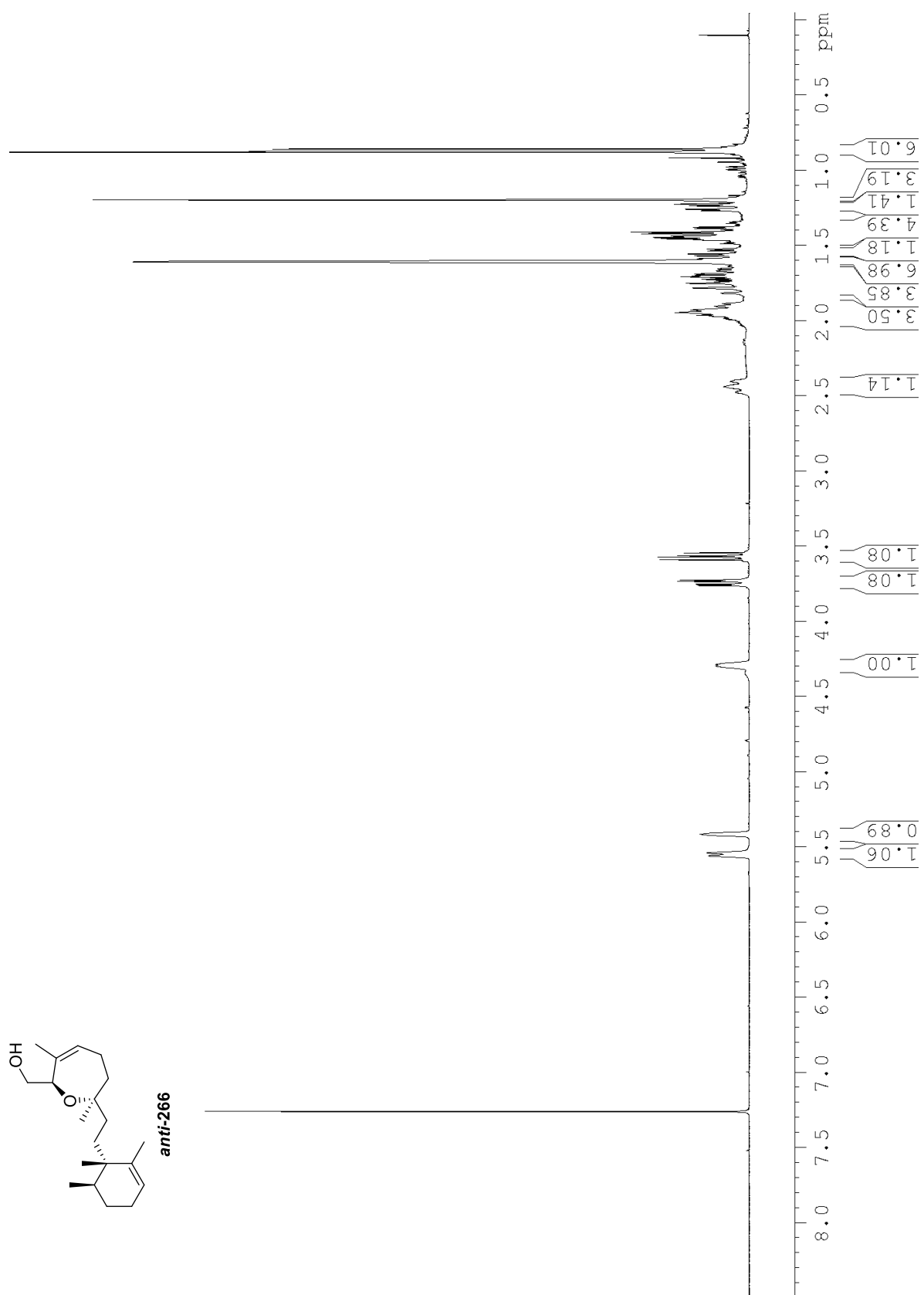


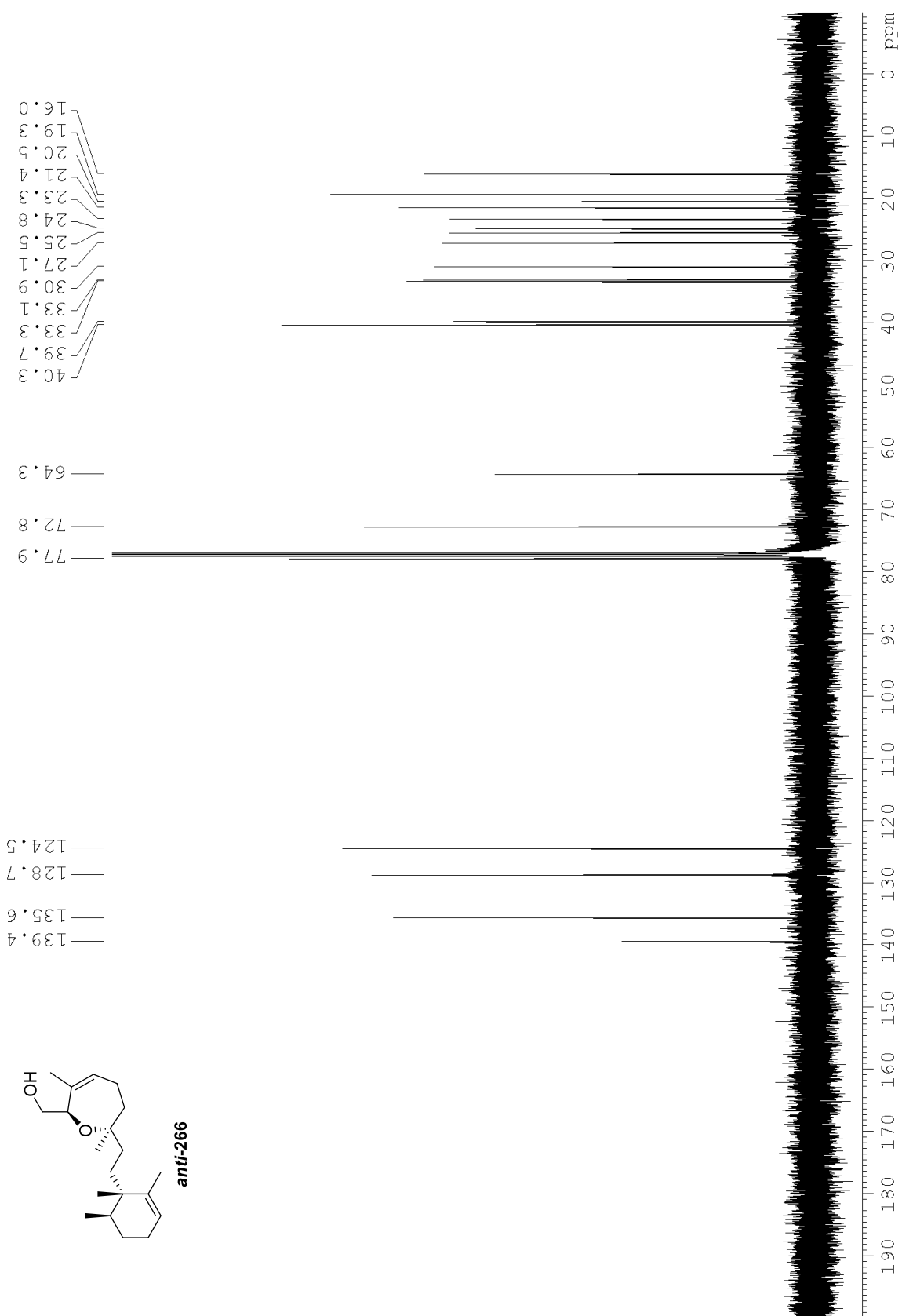


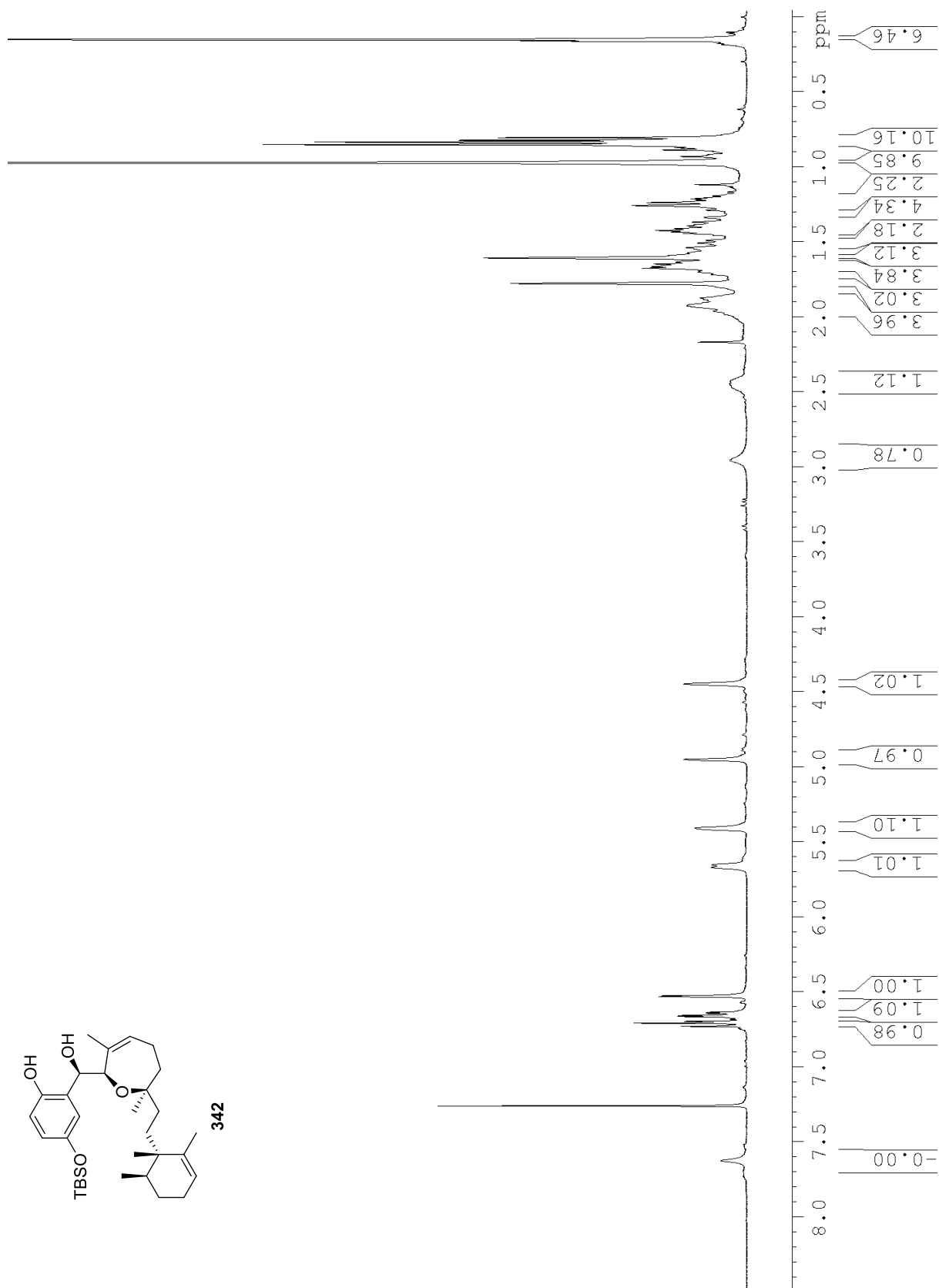
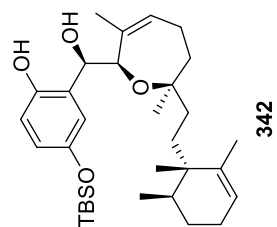


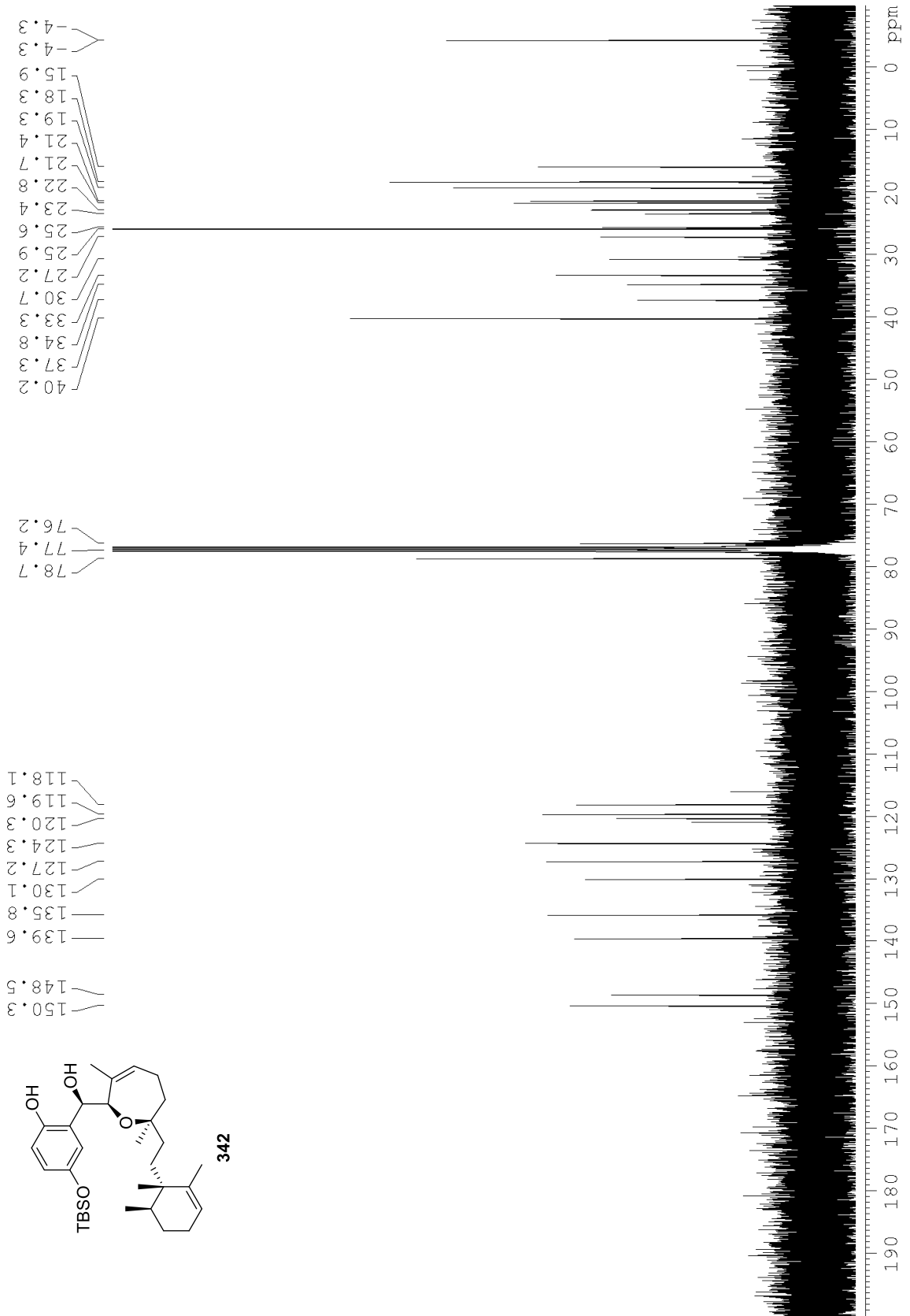


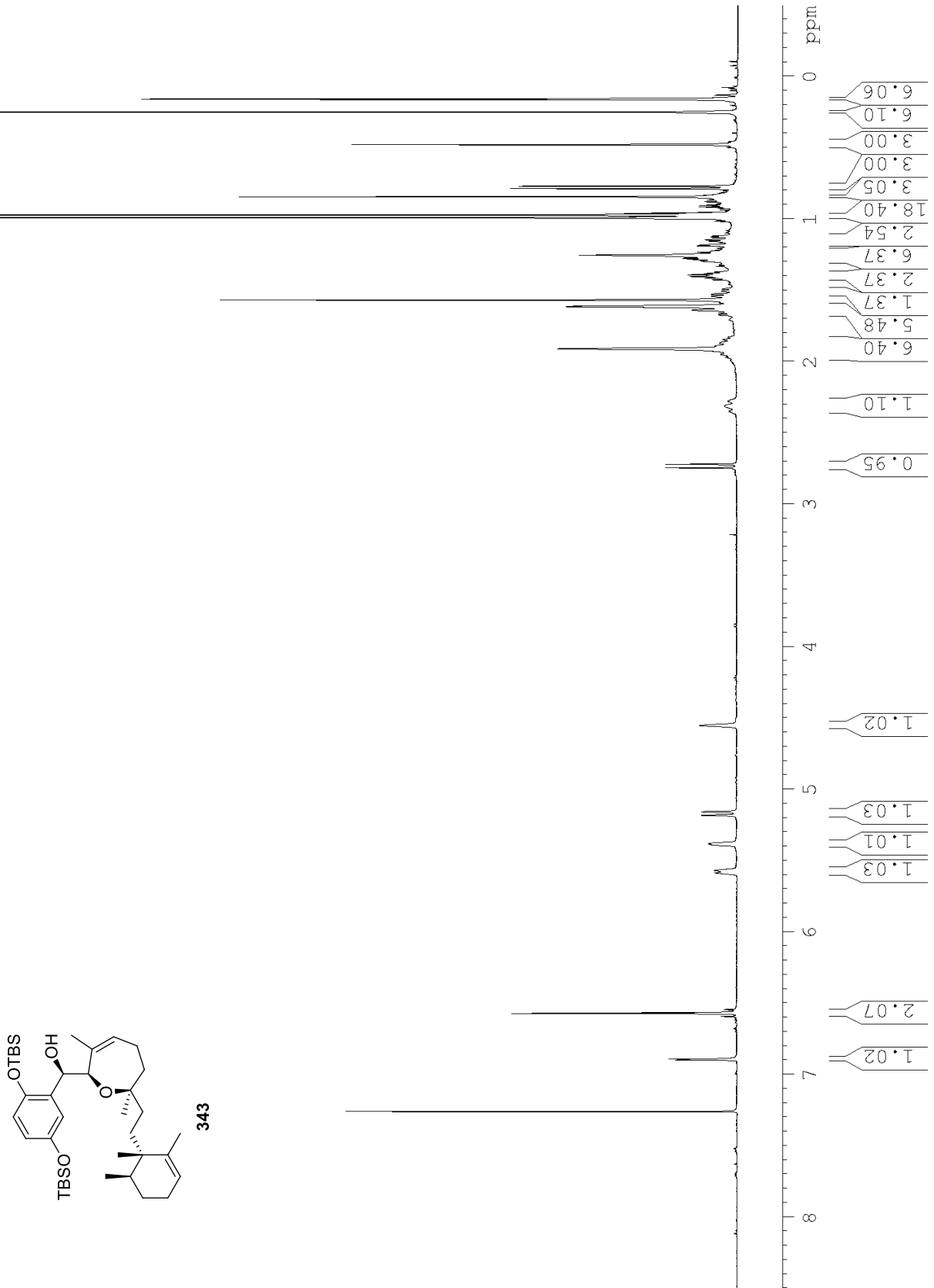


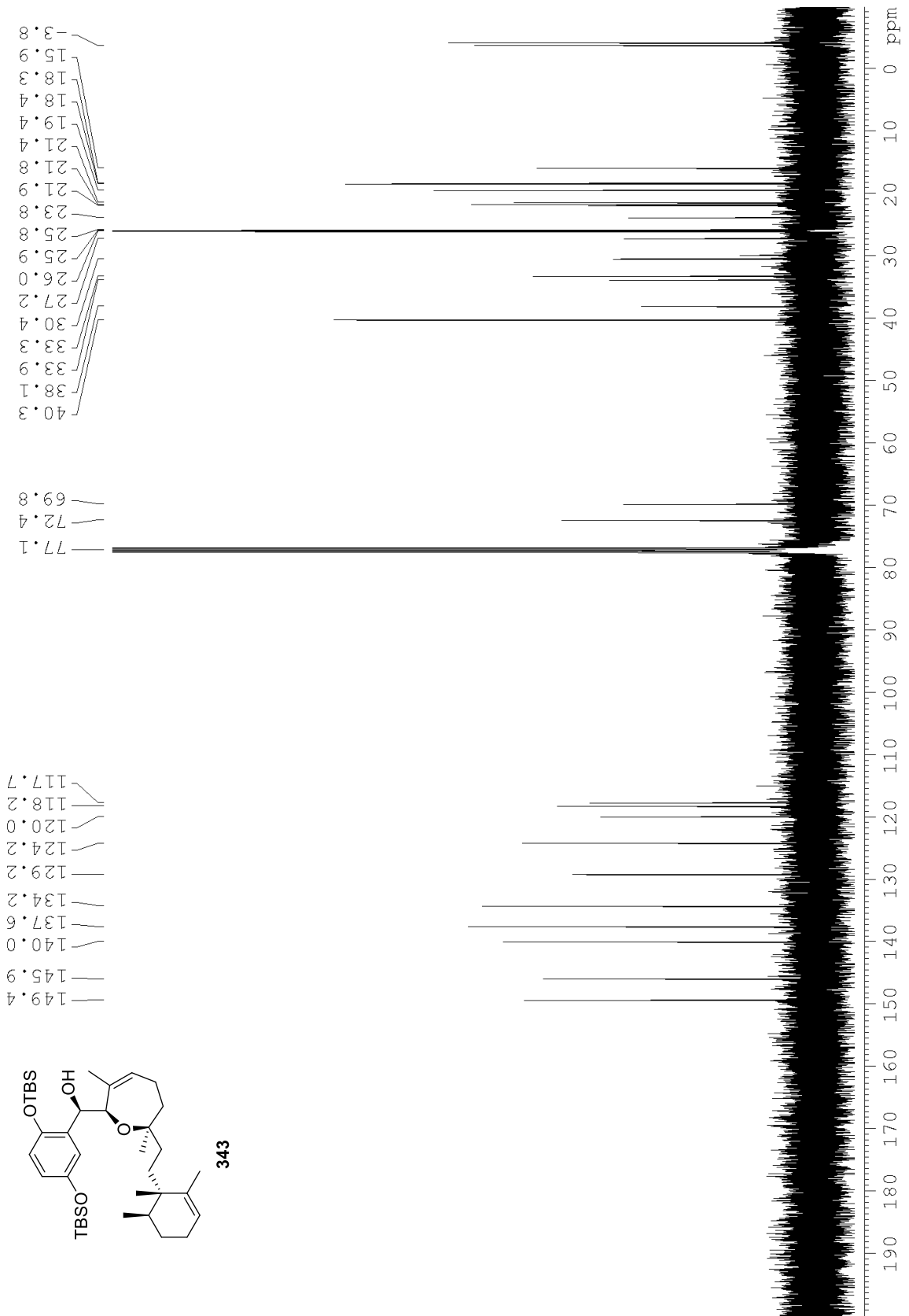


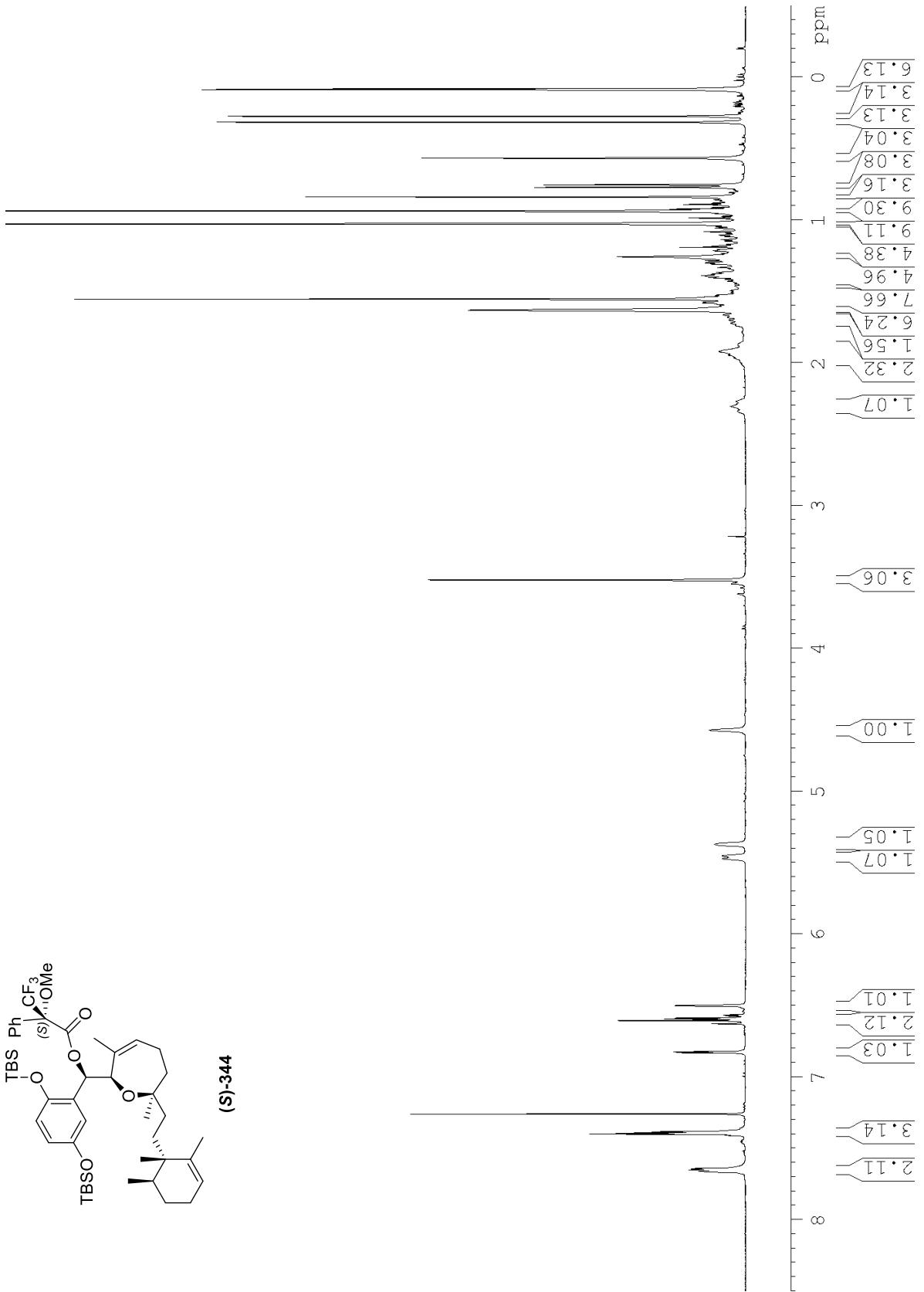
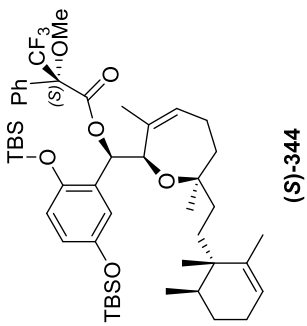


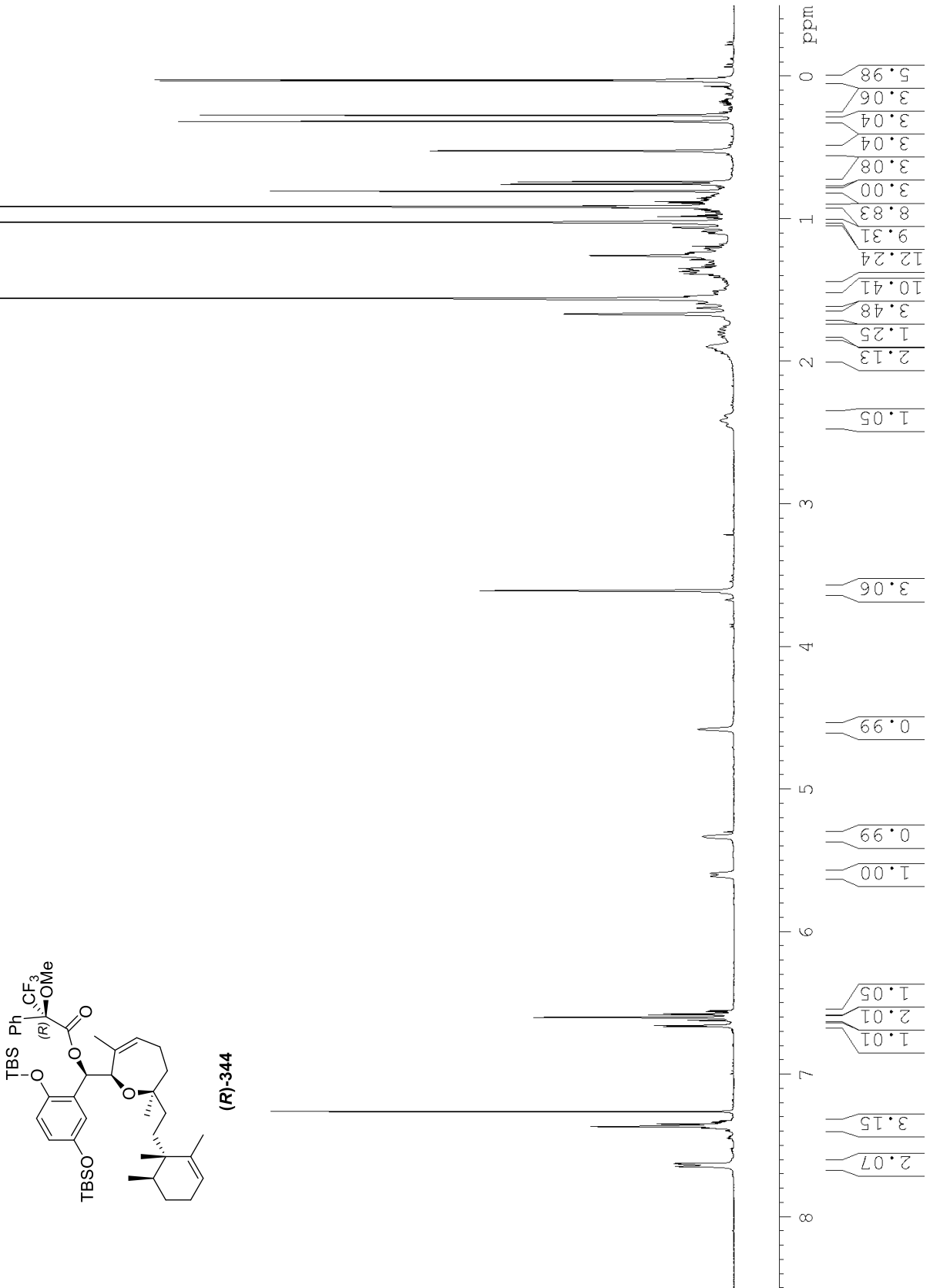


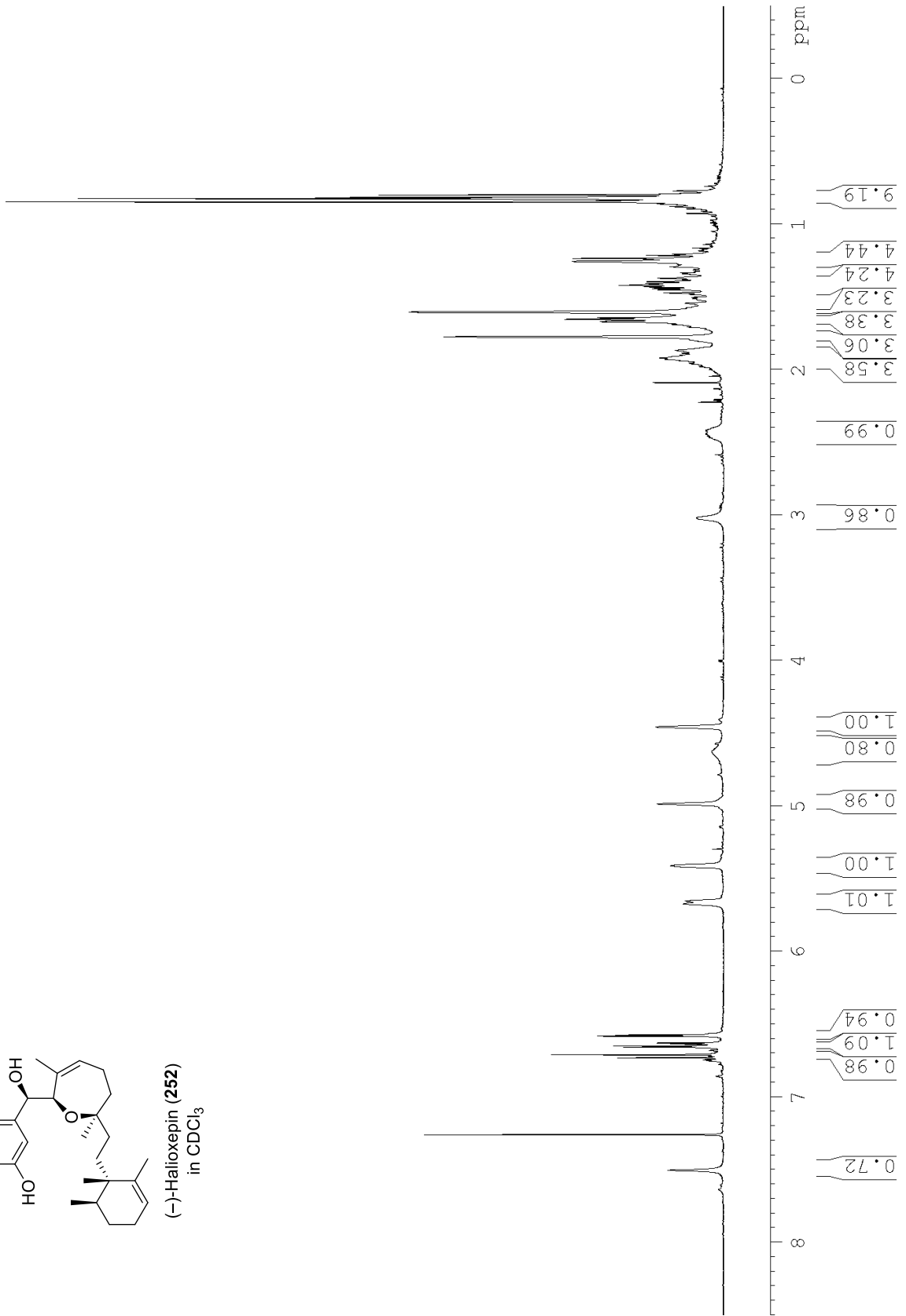
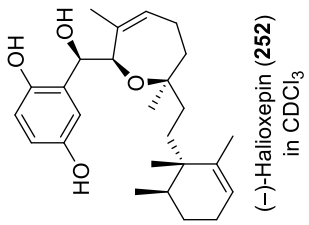


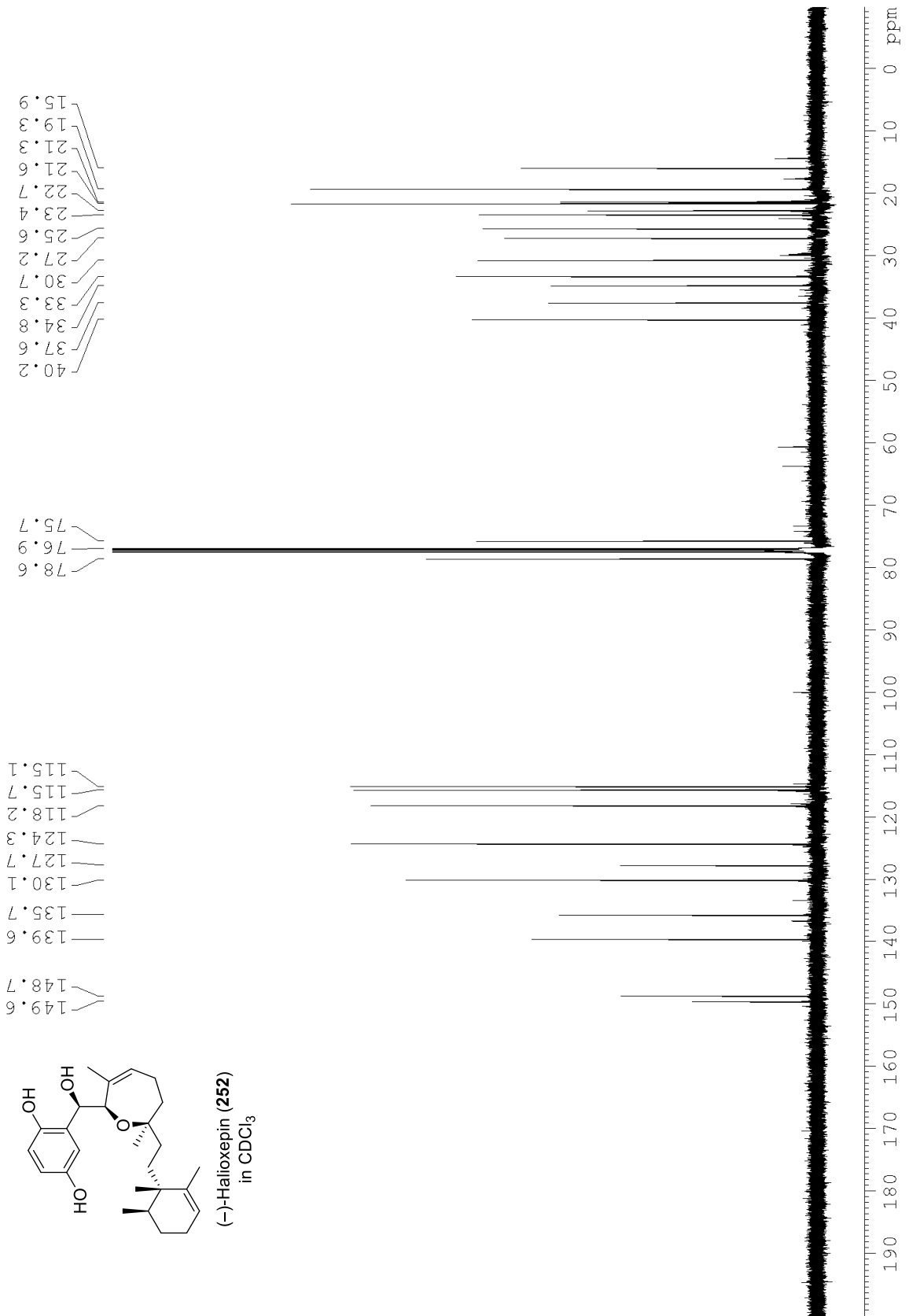


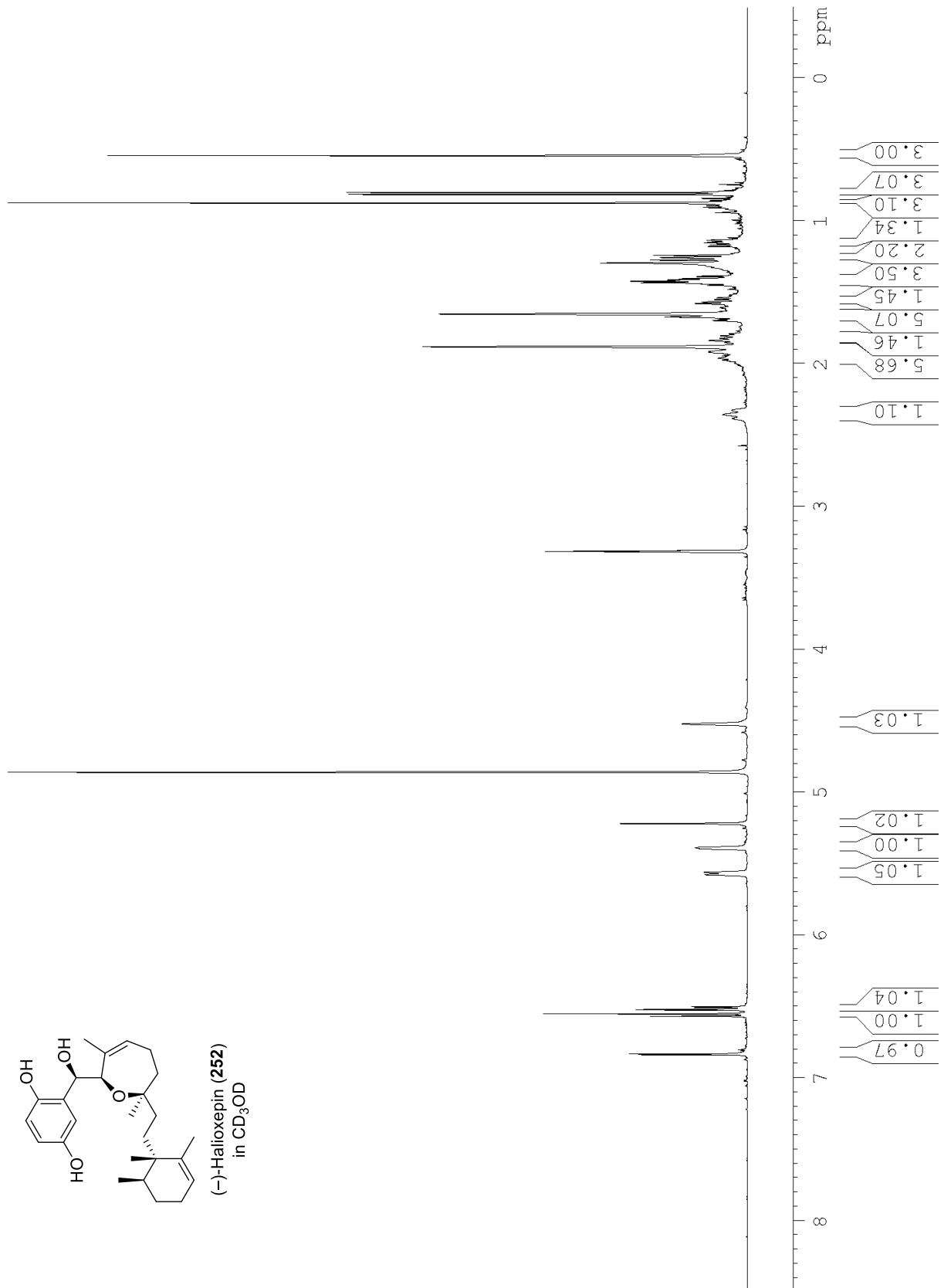


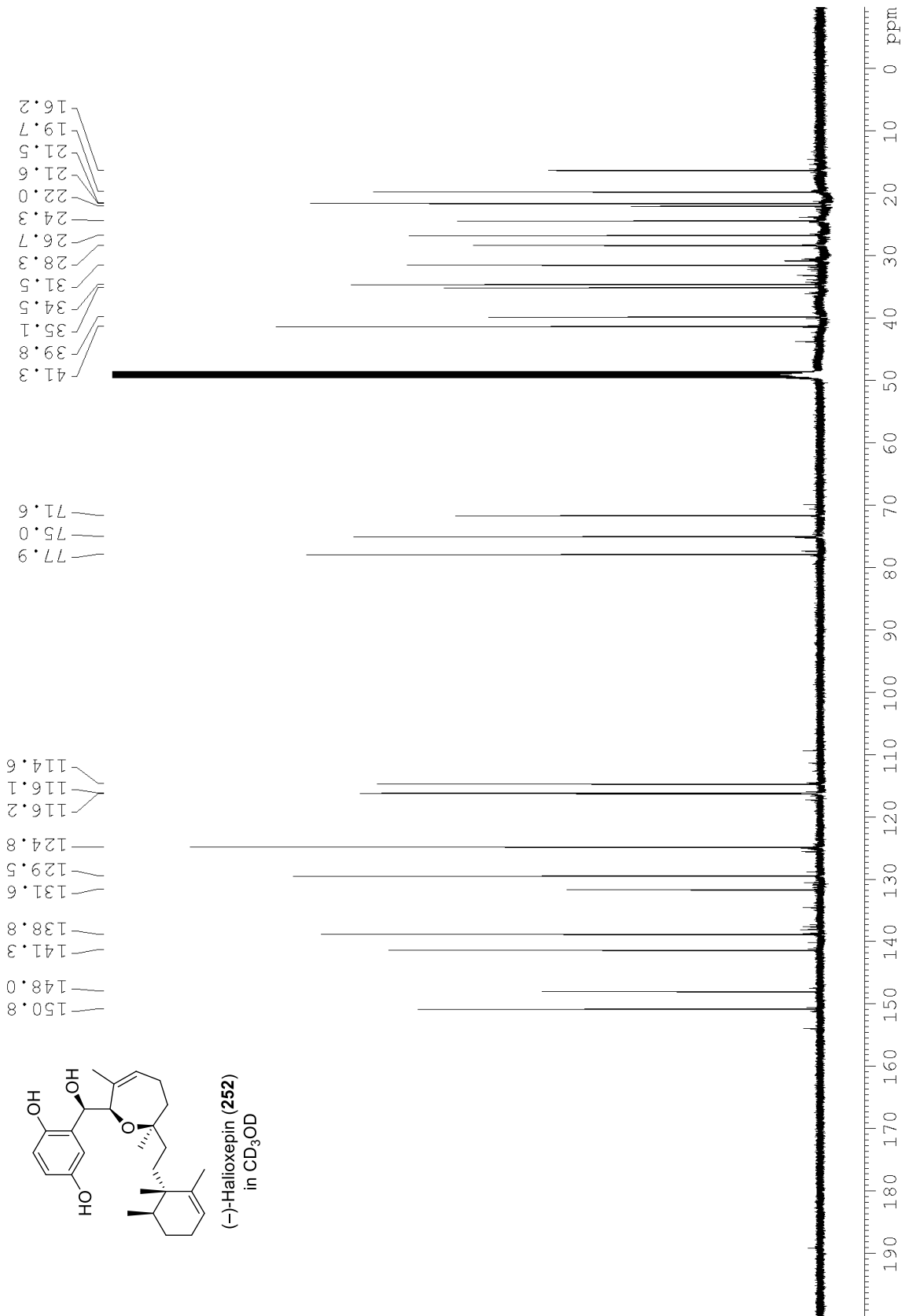












Lebenslauf

CAROLINE POOCK

Master of Science (M. Sc.)

* 18.05.1990 in Hameln

Ausbildung

- 05/2016 - 04/2021 **PROMOTIONSSTUDIUM (ORGANISCHE CHEMIE)**, INSTITUT FÜR ORGANISCHE CHEMIE, GOTTFRIED WILHELM LEIBNIZ UNIVERSITÄT HANNOVER
- Thema: Totalsynthese von Nannocystin Ax und Totalsynthese und Strukturrevision von Halioxepin
 - In der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Markus Kalesse
- 10/2013 - 03/2016 **MASTER OF SCIENCE: WIRK- UND NATURSTOFFCHEMIE**, GOTTFRIED WILHELM LEIBNIZ UNIVERSITÄT HANNOVER
- Abschlussnote: 1.2 (mit Auszeichnung)
 - Masterarbeit: Synthetische Studien zu Nannocystin A (Note: 1.0)
 - ausgewählte Schwerpunkte: Wirkstoffmechanismen und -darstellung, Wirk- und Naturstoffanalytik
- 10/2014 - 06/2015 **FORSCHUNGSaufenthalt**, STANFORD UNIVERSITY CALIFORNIA
- Betreuer: Prof. Barry M. Trost
 - Thema: Studien zu den Totalsynthesen von Amphidinolide N und (-)-Lasonolide A
- 10/2009 - 09/2013 **BACHELOR OF SCIENCE: CHEMIE**, GOTTFRIED WILHELM LEIBNIZ UNIVERSITÄT HANNOVER
- Abschlussnote: 1.5
 - Bachelorarbeit: Studien zur Mukaiyama Aldol Reaktion (Note: 1.0)
 - ausgewählte Vertiefungen: Biochemie, Recht für Chemiker
- 08/2002 - 06/2009 **ABITUR**, SCHILLER-GYMNASIUM HAMELN
- Abschlussnote: 2.0
 - Leistungskurse: Chemie, Mathematik

Wissenschaftliche Präsentationen

- 09/2019 VORTRAG (Boehringer Ingelheim MedChem PhD Course, Biberach an der Riß)
- Titel: Total Synthesis of Nannocystin Ax & Towards the Total Synthesis of Halioxepine
 - Caroline Poock, Markus Kalesse*
- 09/2018 POSTER-PRÄSENTATION (22nd International Conference on Organic Synthesis (22-ICOS); Florenz ,Italien)
- Titel: Total Synthesis of Nannocystin Ax
 - Caroline Poock, Markus Kalesse
-

- 05/2018 VORTRAG (German-Polish-Baltic Conference on Organic Chemistry; Universität Hamburg)
- Titel: Total Synthesis of Nannocystin Ax
 - Caroline Poock, Markus Kalesse
- 06/2017 POSTER-PRÄSENTATION (A. Corbella International Summer School on Organic Synthesis (ISOS 2017); Gargnano , Italien)
- Titel: Studies Towards the Total Synthesis of Nannocystin A
 - Caroline Poock, Markus Kalesse
- 02/2017 POSTER-PRÄSENTATION (29. Irseer Naturstofftage, DECHEMA e.V., Irsee)
- Titel: Studies Towards the Total Synthesis of Nannocystin A
 - Caroline Poock, Markus Kalesse
- 02/2017 POSTER-PRÄSENTATION (17. Leibniz Symposium; Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover)
- Titel: Studies Towards the Total Synthesis of Nannocystin A
 - Caroline Poock, Markus Kalesse
- 12/2016 POSTER-PRÄSENTATION (9th International PhD Symposium; HZI Braunschweig)
- Titel: Studies Towards the Total Synthesis of Nannocystin A
 - Caroline Poock, Markus Kalesse

Publikationen

- 2021 "Total Synthesis and Structure Revision of Halioxepine"
*Caroline Poock, Markus Kalesse**; *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 1615.
- 2018 "Enantioselective Synthesis of des-Epoxy-Amphidinolide N"
Barry M. Trost*, Wen-Ju Bai, Craig E. Stivala, Christoph Hohn,
Caroline Poock, Marc Heinrich, Shiyang Xu, Jullien Rey; *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 17316.
- 2017 "Total Synthesis of Nannocystin Ax"
*Caroline Poock, Markus Kalesse**; *Org. Lett.* **2017**, 19, 4536.
- 2016 "Total Synthesis of (-)-Lasonolide A"
Barry M. Trost*, Craig E. Stivala, Daniel R. Fandrlick, Kami L. Hull,
Audris Huang, Caroline Poock, Rainer Kalkofen; *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 11690.